

**Aus der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des
Zentralklinikum Augsburg**

**Akademisches Lehrkrankenhaus der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Anthuber

**Klinische Relevanz Donor-spezifischer Antikörper
bei Patienten nach Nierentransplantation**

Eine prospektive Beobachtungsstudie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dominik Johannes Gschwendtner

aus Geltendorf

2018

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: **Prof. Dr. med. Matthias Anthuber**

Mitberichterstatter: **Prof. Dr. Thomas Sitter**
Prof. Dr. Anne Krug

**Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:** **Dr. med. Florian Sommer und Dr. med. Stefan Rüth**

Dekan: **Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel**

Tag der mündlichen Prüfung: **26.04.2018**

Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis:.....	3
Abkürzungsverzeichnis:	7
1. Einleitung	8
1.1. Die Nierentransplantation: Eine Erfolgsgeschichte.....	8
1.1.1. Historie der Nierentransplantation	8
1.1.2. Statistisches zur Nierentransplantation.....	8
1.2. Immunologische Aspekte im Vorfeld der Nierentransplantation.....	9
1.2.1. HLA-Typisierung (Mismatch).....	10
1.2.2. HLA-Antikörper	10
1.2.3. Kreuzprobe (Crossmatch).....	11
1.3. Ausgewählte operationstechnische Aspekte.....	11
1.4. Antikörperdiagnostik in der Transplantationsmedizin	12
1.4.1. Anfänge der HLA-Diagnostik in der Transplantationsmedizin.....	12
1.4.2. HLA-Nomenklatur	13
1.4.3. Physiologische Funktion der HLA-Merkmale	13
1.5. Nachweisverfahren zur Detektion von Antikörpern.....	14
1.5.1. Zellbasierte Nachweisverfahren	15
1.5.1.1. CDC (Complement-Dependent-Lymphozytotoxizitätstest)	15
1.5.1.2. Flow-Zytometrie.....	16
1.5.2. Festphasen-Assays (Solide-Phase Assays)	17
1.5.2.1. ELISA.....	17
1.5.2.2. Luminex.....	17
1.6. Donor-spezifische Antikörper in der klinischen Diagnostik	19
1.6.1. Was versteht man unter Donor-spezifischen Antikörpern?.....	19
1.6.2. De novo vs. präformierte Antikörper	20
1.6.3. Bedeutung Donor-spezifischer Antikörper in der Nierentransplantation	20
2. Ziele der Arbeit	22

3.	Material und Methodik	23
3.1.	Eingeschlossenes Patientenkollektiv	23
3.2.	Beobachtungszeitraum	23
3.3.	Eingesetzte Testverfahren zur Antikörperdetektion	24
3.4.	Klinische und laborchemische Parameter	24
3.5.	Auswertungsverfahren	25
4.	Ergebnisse	26
4.1.	Gruppenzuteilung: Non DSA / DSA	26
4.2.	DSA-Gruppe	27
4.2.1.	DSA-Klassen	27
4.2.2.	DSA-Subgruppenanalyse	28
4.3.	Struktureller Gruppenvergleich	28
4.3.1.	Altersstruktur	28
4.3.2.	Geschlechterverteilung	29
4.3.3.	Wartezeit	30
4.4.	Immunologische Gegenüberstellung	31
4.4.1.	Mismatch	31
4.4.2.	Vorimmunisierung	33
4.4.3.	Patienten mit vorangegangener Transplantation	34
4.5.	Spendereigenschaften	36
4.5.1.	Spenderalter	36
4.5.2.	European Senior Program (Old for Old-Program)	36
4.5.3.	Spendergeschlecht	37
4.5.4.	Organqualität	38
4.5.5.	Kalte Ischämiezeit	39
4.5.6.	Lebendnierenspende	40
4.6.	Posttransplantationsmonitoring	41
4.6.1.	Nierenfunktion	41
4.6.1.1.	Retentionsparameter	41
4.6.1.1.1.	Kreatinin	41

4.6.1.1.2.	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	43
4.6.1.2.	Dialysepflichtigkeit	44
4.6.1.3.	Transplantatfunktion.....	46
4.6.1.4.	Abstoßung	47
4.6.1.5.	Lymphozele	50
4.6.1.6.	Nephrektomie	51
4.6.2.	Infektanalyse	52
4.6.2.1.	Harnwegsinfekt.....	52
4.6.2.2.	BK-Infekt.....	53
4.6.2.3.	CMV-Infekt	54
4.6.2.4.	Kumulierte Infektanalyse	55
4.7.	Initiale Immunsuppression	56
4.8.	Überleben	59
4.9.	Einzelfallanalyse	59
4.9.1.	Einzelfallanalyse Patient 1	60
4.9.2.	Einzelfallanalyse Patient 2	62
4.9.3.	Einzelfallanalyse Patient 3	64
4.9.4.	Einzelfallanalyse Patient 4	66
4.9.5.	Einzelfallanalyse Patient 5	68
4.9.6.	Einzelfallanalyse Patient 6	70
4.9.7.	Einzelfallanalyse Patient 7	72
4.9.8.	Einzelfallanalyse Patient 8	74
4.9.9.	Einzelfallanalyse Patient 9	76
4.9.10.	Einzelfallanalyse Patient 10	78
4.9.11.	Einzelfallanalyse Patient 11	80
4.9.12.	Einzelfallanalyse Patient 12	82
4.9.13.	Einzelfallanalyse Patient 13	84
4.9.14.	Einzelfallanalyse Patient 14	86
4.9.15.	Einzelfallanalyse Patient 15	88
4.9.16.	Einzelfallanalyse Patient 16	90
4.9.17.	Einzelfallanalyse Patient 17	92

4.9.18.	Einzelfallanalyse Patient 18:	94
4.9.19.	Einzelfallanalyse Patient 19	96
4.9.20.	Zusammenfassung Einzelfallanalysen.....	97
5.	Diskussion	98
5.1.	Charakteristika der DSA-Patientengruppe	98
5.1.1.	Quantitative und temporäre Bewertung des DSA-Auftretens	98
5.1.2.	Analyse der spezifischen DSA-Merkmale	101
5.2.	Zusammenschau Einzelfallanalyse und Therapieausblick	103
5.3.	Neutrale Faktoren im Sinne eines DSA-Auftretens	104
5.3.1.	Empfängereigenschaften	105
5.3.2.	Spendermerkmale	106
5.3.3.	Allokationsverfahren	107
5.3.4.	Infekte.....	108
5.4.	Prädisponierende Faktoren für die DSA-Entwicklung	110
5.4.1.	Immunologische Gesichtspunkte.....	110
5.4.2.	Initiale Immunsuppression	112
5.4.3.	Dosisreduktion der Immunsuppression	114
5.5.1.	Nierenfunktionsparameter	115
5.5.2.	Abstoßungsreaktion	117
5.5.3.	Transplantatfunktion.....	120
5.5.4.	Lymphozelenanzahl.....	121
6.	Zusammenfassung	122
	Literaturverzeichnis:.....	125
	Abbildungsverzeichnis:	134
	Tabellenverzeichnis:.....	136
	Anhang:	138
	Gewidmet	149
	Danksagung	150
	Eidesstattliche Versicherung	151

Abkürzungsverzeichnis:

ABMR	=	Antibody-mediated Rejektion
AK	=	Antikörper
ATG	=	Antithymoglobulin
Aza	=	Azathioprin
BKV	=	Humanes Polyomavirus
CDC	=	Complement-Dependent-Lymphozytotoxizitätstest
CIT	=	Cold Ischemic Time
CMV	=	Cytomegalievirus
Cya	=	Cyclosporin A
DSA	=	Donor-spezifische Antikörper
DSO	=	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ELISA	=	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESP	=	European Senior Program
GFR	=	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA	=	Humane Leukozyten-Antigene
HWI	=	Harnwegsinfekt
KDIGO	=	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LRD	=	Living Related Donation / Lebendnierenspende
MFI	=	Mean fluorescence intensity
MMF	=	Mycophenolat-Mofetil
MM	=	Mismatch
NTx	=	Nierentransplantation
NW	=	Nebenwirkungen
PRA	=	Panel reactive Antibody
Sim	=	Simulect (Basiliximab)
Tac	=	Tacrolimus
TCMR	=	T-Cell-mediated Rejektion
Tx	=	Transplantation

1. Einleitung

1.1. Die Nierentransplantation: Eine Erfolgsgeschichte

1.1.1. Historie der Nierentransplantation

Vor der ersten erfolgreichen Nierentransplantation waren einige Pionierleistungen im Bereich der experimentellen und klinischen Medizin notwendig. Diese Vorarbeit leisteten Jaboulay und Carrel in Lyon zu Beginn des 20igsten Jahrhunderts. Beide machten sich dabei um die Entwicklung der Technik für Gefäßanastomosen verdient [1]. Die erste Nierentransplantation am Menschen führte Voronoy 1936 in der Ukraine durch. Später folgten Landsteiner und Hufnagel aus Boston, USA im Jahr 1945 [2]. Diese frühen Transplantationen waren jedoch aufgrund des mangelnden Wissens über die Rolle der Blutgruppeneigenschaften und des Immunsystems postoperativ zum Scheitern verurteilt. Erst der Engländer Sir Peter Medawar erkannte den immunologischen Ursprung der nach Transplantationen stattfindenden Abstoßungsreaktion. Er legte damit den Grundstein für die Entwicklung der modernen immunsuppressiven Therapie und erhielt hierfür 1960 den Nobelpreis für Medizin [3].

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation führte J.E. Murray im Jahr 1954 in den USA durch. Als Spenderorgan diente eine Niere des eineiigen Zwillingbruders des Patienten [4]. Somit war diese Nierentransplantation die erste erfolgreiche Transplantation eines menschlichen Organes [5].

Mit dem zunehmenden Wissen um die Rolle des menschlichen Immunsystems bei der Verpflanzung von Gewebe gelang im Jahr 1959 in Boston die erste Nierentransplantation unter der in jener Zeit neu eingeführten immunsuppressiven Therapie bestehend aus Azathioprin und Cortikosteroiden [6].

Die erste Nierentransplantation in Deutschland wurde von Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel in Berlin im Jahr 1963 durchgeführt [7].

1.1.2. Statistisches zur Nierentransplantation

Bis zum heutigen Tage wurde die Geschichte der Nierentransplantation erfolgreich weitergeschrieben. So wurden allein in Deutschland seit 1963 bis ins Jahr 2013 fast 76.000 Nierentransplantationen durchgeführt. Gefolgt davon stehen die Lebertransplantationen im selben Zeitraum mit einer Anzahl von 21.000 an zweiter Stelle. Allein im Jahr 2013 wurden in Deutschland 2272 Nierenverpflanzungen durchgeführt, darunter 725 Lebendspenden. [8]

Betrachtet man im Follow-up die Organfunktion nach Nierentransplantation, so zeigt sich, dass nach 5 Jahren noch immer 3 von 4 transplantierten Organen zuverlässig arbeiten.

Die Zahl der Patienten, die ein Spenderorgan benötigen hat sich seit 2009 nicht verringert. Derzeit warten circa 8000 Patienten auf ein Organ (Abbildung 1), verbunden mit allen Nachteilen der chronischen Hämo- bzw. Peritonealdialyse und unter dem fortbestehenden Risiko, noch vor der Transplantation an den Folgen ihrer Erkrankung zu versterben [8].

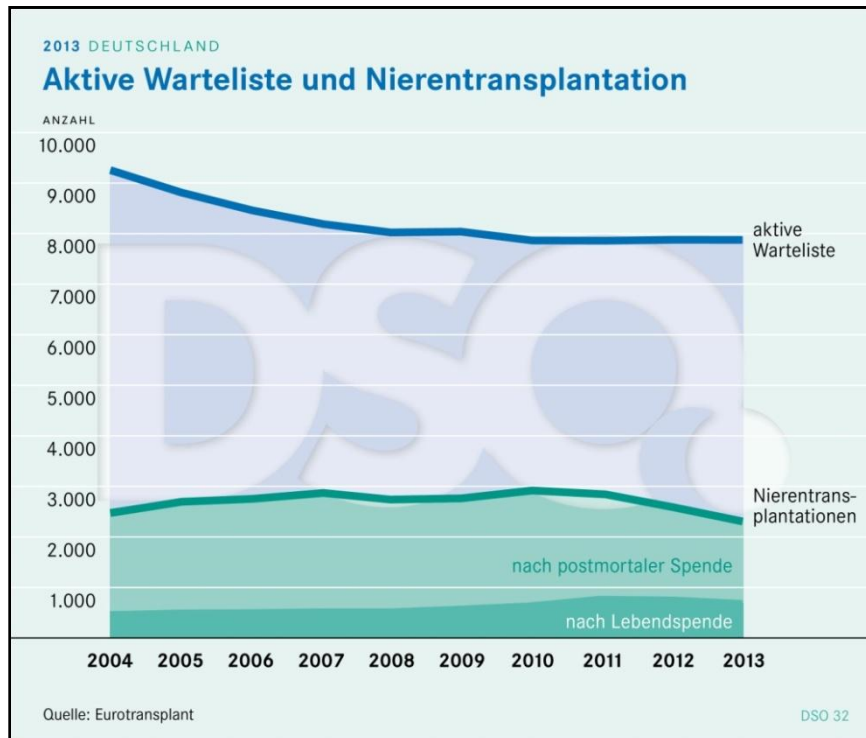


Abbildung 1: Aktive Warteliste und Nierentransplantation [8]

1.2. Immunologische Aspekte im Vorfeld der Nierentransplantation

Eine Transplantation erfordert aus immunologischer Sicht eine Reihe von Überlegungen, um kurz- wie langfristig die Transplantatfunktion zu sichern. Die Übertragung von Gewebe aus genomisch identischem Material, beispielsweise körpereigenem Material (autologe Transplantation) oder dem eines eineiigen (monozygoten) Zwillings (syngene Transplantation) stellt aus immunologischer Sicht kein Problem dar.

Unter dem Begriff der allogenen Transplantation versteht man die Verpflanzung von Gewebe das genomisch nicht identisch ist. Dies ist der Fall bei der Übertragung von Gewebe eines zweieiigen (dizygoten) Zwillings, eines Familienmitgliedes und bei nicht verwandten Personen (Fremdspender). Die häufigste Form der Transplantation von Organen ist die allogene Transplantation [9].

1.2.1. HLA-Typisierung (Mismatch)

Für die Transplantatfunktion ist die Kompatibilität von HLA-Molekülen auf der Zelloberfläche von Leukozyten von entscheidender Bedeutung. Dem muss bei der Organallokation Rechnung getragen werden. Bei der Zuordnung von Spender und Empfänger im Rahmen der Nierentransplantation wird deshalb der Grad der Übereinstimmung der HLA-Antigene auf dem HLA-A, HLA-B und HLA-DR-Locus bestimmt. Je weniger Nichtübereinstimmungen (Mismatches) zwischen Spender und Empfänger bestehen, desto größer ist die Erfolgsaussicht der Transplantation und damit auch deren Priorität im Vergabeverfahren [10]. Demzufolge wäre eine Spender-/Empfänger-Konstellation mit jeweils 0 Mismatch für HLA-A, HLA-B und HLA-DR als Idealfall anzusehen und entspräche einer HLA-identen Transplantation.

Im schlechtesten Fall wiederum könnten 2 Mismatches jeweils für HLA-A, HLA-B und HLA-DR auftreten, die sich zu insgesamt 6 Mismatches summieren würden. Dies entspräche einer Disparität in allen untersuchten Allelen.

1.2.2. HLA-Antikörper

Die Bestimmung von Alloantikörpern beim Empfänger soll das Vorhandensein von präformierten Antikörpern gegen allogene Transplantate detektieren. Ursache einer derartigen Immunisierung des Empfängers können beispielsweise frühere Bluttransfusionen, Transplantationen oder Schwangerschaften sein. Diese gehen mit einem erhöhten Risiko für Abstoßungsreaktionen einher [11].

Die Bestimmung von Alloantikörpern erfolgt vor der Aufnahme auf die Warteliste und wird in der Folge quartalsweise wiederholt. Im Zuge dieser Diagnostik wird das Serum des Patienten zum Nachweis von Antikörpern gegen 50–60 HLA typisierte Zellen im Lymphozytotoxizitätstest (LCT) untersucht. Für das Zellpanel werden mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut von typisierten Personen der Normalbevölkerung und gegebenenfalls T- oder B-Lymphozyten verwendet. Es können weitere Tests wie Solid-Phase-Assay, Luminex und Elisa zur Detektion von löslichen HLA-Antigenen verwendet werden.

Die Panelreaktivität (PRA) gibt anschließend den prozentualen Anteil der Zellen an, die mit dem Patientenserum reagiert haben. Wenn die Antikörperspezifität bestimmt werden kann, wird diese dem Transplantationszentrum und Eurotransplant mitgeteilt und das entsprechende Antigen als „nicht akzeptables Antigen“ in der Vergabe berücksichtigt [9].

1.2.3. Kreuzprobe (Crossmatch)

Seit den frühen 70iger Jahren sind Lymphozyten Crossmatchtests Bestandteil der regelhaft durchgeführten Diagnostik vor einer Nierentransplantation. Meldet die DSO in ihrer Funktion als Koordinationsstelle einen Spender an das regionale Labor, wird die Gewebetypisierung des Organspenders sowie die lymphozytäre Kreuzprobe zur Spender/Empfänger Kompatibilität durchgeführt [7]. Bei der Kreuzprobe wird das Empfängerserum auf komplementabhängige lymphozytotoxische Antikörper gegen das Transplantat getestet.

Handelt es sich hierbei um einen immunisierten Empfänger (PRA>5%) ist eine erweiterte Kreuzprobe mit T- und B- Lymphozyten des Spenders notwendig [9]. Das Cross-Matching soll Spendernieren vor der Schädigung durch präformierte HLA-Antikörper und einer damit assoziierten, gefürchteten hyperakuten Abstoßungsreaktion schützen [12]. Würde man Patienten mit einem positiven Cross-Match-Test transplantieren wäre dies mit einem signifikant schlechteren Transplantatüberleben und in vielen Fällen mit einer sofortigen Abstoßung des Transplantats verbunden. Somit stellt ein positiver Crossmatch-Test heute generell eine Kontraindikation für eine Transplantation dar [13].

1.3. Ausgewählte operationstechnische Aspekte

Unter besonderer Beachtung steht in der Transplantationsmedizin die kalte Ischämiezeit (CIT), welche den blutleeren und gekühlten Zustand des Transplantats in der Konservierungslösung beschreibt. Diese ist ein entscheidender Faktor für den Erfolg der Transplantation und die spätere Organfunktion [14]. Eine möglichst kurze kalte Ischämiezeit kann das Auftreten einer Delayed Graft Function signifikant reduzieren [15]. Die Nierentransplantation erfolgt regelhaft retroperitoneal heterotop in die Fossa iliaca mit venösem und arteriellem Anschluss an die externen Iliacalgefäße [16]. Die Anastomosierung der Transplantatgefäße ist operationstechnisch anspruchsvoll. In diesem Zusammenhang sind Blutungen im Rahmen der Reperfusion zu nennen, sowie technisch bedingte Engstellen an der arteriellen oder venösen Anastomose, welche die Blutversorgung des Transplantates kritisch beeinträchtigen können. Eine Thrombose im venösen Anastomosenbereich der Transplantatniere stellt eine Komplikation dar, welche zu einem frühen Organverlust führen kann. Entstehen kann diese Komplikation vor allem durch eine nahtbedingte Engstelle der venösen Anastomose mit konsekutiver Flußverlangsamung [17].

Weiterhin sollte im Rahmen der Kaltpräparation der Spenderniere und bei der Freilegung der Beckengefäße des Empfängers alle erkennbaren Lymphgefäße koaguliert, ligiert oder umstochen werden, um Lymphozelen zu meiden [18].

Zur Wiederherstellung der ableitenden Harnwege stehen verschiedene Varianten zur Verfügung. Die extravesikale Ureteroneozystostomie nach Gregoire stellt hierbei die weltweit am häufigsten angewendete Methode dar [19]. Bei der Herstellung der vesikoureteralen-Anastomose handelt es sich um einen entscheidenden Operationsabschnitt, der einen sicheren Abfluss des Urins aus der Transplantatniere in die Blase gewährleisten muss [16].

Wesentliche Komplikationen sind die Insuffizienz der vesikoureteralen Anastomose und der vesikorenale Reflux, wobei dieser durch eine Antirefluxplastik vermieden werden soll [20]. Kommt es trotz der durchgeführten Plastik zu einem Reflux, können ascendierende Infektionen das Transplantat gefährden. Gleichzeitig darf die Refluxplastik den Ureter jedoch nicht einengen, da der sich daraus ergebende Harnstau auch einen Transplantatverlust zur Folge haben kann [21].

1.4. Antikörperdiagnostik in der Transplantationsmedizin

1.4.1. Anfänge der HLA-Diagnostik in der Transplantationsmedizin

Mitte der 1960er Jahre erfuhr die Transplantationsmedizin eine Revolution durch die Entdeckung und Identifizierung der Humanen Leukozyten Antigene (HLA). Die Entwicklung des Complement-Dependent-Lymphozytotoxizität-Tests (CDC) war der entscheidende Schritt in der Vermeidung von hyperakuten Abstoßungsreaktionen unmittelbar post transplantationem [22].

Der medizinische Nutzen der Antikörperdiagnostik ist in der gesamten Transplantationsmedizin und besonders auf dem Gebiet der Nierentransplantation unbestritten. Nicht nur in der Vermeidung von initialen Abstoßungsreaktionen ist die HLA-Diagnostik von entscheidender Bedeutung. Gerade auch im Bezug auf die langfristige Transplantatfunktion und das Langzeitüberleben des Transplantates spielt sie eine herausragende Rolle [23].

1.4.2. HLA-Nomenklatur

HLA ist die Kurzform für die englische Bezeichnung **H**uman **L**eukocyte **A**ntigen. Die für die Gewebeverträglichkeit und die Unterscheidung zwischen körperfremden und körpereigenen Zellen verantwortlichen Moleküle wurden beim Menschen erstmals auf Leukozyten nachgewiesen und erhielten in Folge dessen jene Bezeichnung. Die für HLA-Moleküle kodierenden Genabschnitte liegen auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 [24].

Die HLA-Komplexe lassen sich in drei Klassen unterteilen; HLA-Klasse I, II und III. Nach heutigem Wissensstand sind dabei die Klassen I und II für die Transplantation von Relevanz [25]. HLA-Klasse I Antigene findet man auf der Mehrzahl aller kernhaltigen Zellen und Blutplättchen. HLA-Antigene der Klasse I und II finden sich auf B-Lymphozyten, endothelialen Zellen, aktivierten T-Lymphozyten und Makrophagen. In der HLA-Klasse I unterscheiden wir die Genorte HLA-A, HLA-B und HLA-C, wobei der C Locus bei der serologischen Typisierung als Cw bezeichnet wird.

Die HLA-Klasse II ist im Wesentlichen durch die Genorte HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP charakterisiert. Weiterhin können die verschiedenen Allele der einzelnen Genorte mit einer bis zu 4-stelligen Zahlenfolge beschrieben werden, welches die Vielfältigkeit der HLA-Moleküle verdeutlicht [10].

1.4.3. Physiologische Funktion der HLA-Merkmale

Die HLA-Merkmale haben entscheidende Bedeutung in der Aktivierung der Immunreaktion. Mit Hilfe von HLA-Molekülen werden Antigenfragmente auf der Zelloberfläche präsentiert. Die so markierten Zellen werden nun von T-Zellen als Körperfremd erkannt. Hierbei präsentieren HLA-Klasse I Merkmale den CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen endogene Antigenpeptide, die aus dem intrazellulären Abbau von Proteinen im Zytoplasma entstehen, beispielsweise aus viralen Zellprodukten. Zytotoxische T-Zellen sind nun in der Lage die als fremd markierten Zellen durch die Freisetzung von Zytokinen abzutöten [26].

HLA-Klasse II Merkmale wiederum präsentieren CD4-positiven T-Helferzellen exogene Peptide, welche aus dem extrazellulären Kompartiment stammen (z.B. lösliche Antigene).

Diese Peptide sind aus dem Abbau von Proteinen in Lysosomen hervorgegangen und werden nach der Fusion mit Vesikeln im endoplasmatischen-Retikulum an HLA-Klasse II Merkmale gebunden. Die so entstandenen mit Peptid beladenen HLA-Antigene erscheinen nun an der Zellmembran der Antigen präsentierenden Zelle [25].

T-Helferzellen sind unter anderem an der zellvermittelten Immunität durch die Aktivierung von Makrophagen beteiligt. Weiterhin spielen T-Helferzellen eine wichtige Rolle im Sinne der humoralen Immunität. In diesem Zusammenhang regen sie B-Zellen dazu an, opsonierende Antikörper der Klasse IgG zu bilden. Im weiteren Verlauf wird die B-Zelle zur klonalen Proliferation angeregt und ihre Umwandlung zur Antikörper sezernierenden Plasmazelle initiiert. T-Helferzellen vermitteln außerdem den Klassenwechsel von Immunglobulinen, der die Produktion verschiedener Isotypen von Antikörpern möglich macht. Zu Beginn der Immunantwort werden Komplement aktivierende IgM-Antikörper gebildet. Später werden schließlich IgG-Antikörper mit hoher Affinität gegen das jeweilige Antigen produziert. Die durch diese Mechanismen gebildeten Antikörper können durch Neutralisierung oder Aktivierung des Komplementsystems Antigene eliminieren [26].

Diese immunologischen Abläufe verhelfen dem Menschen seit jeher zu einem anpassungsfähigen und effektiven Schutz vor Krankheitserregern jeglicher Art. In der Transplantationsmedizin stellen sie jedoch Mechanismen dar, die kontrolliert werden müssen, um das Transplantat dauerhaft zu erhalten.

1.5. Nachweisverfahren zur Detektion von Antikörpern

Die Antikörperdiagnostik in der Transplantationsmedizin erfuhr in den letzten Jahrzehnten durch die Weiterentwicklung technischer Verfahrensweisen und den Wissenszuwachs um die Interpretation der nun zur Verfügung stehenden immunologischen Informationen einen stetig steigenden Stellenwert in der Prä- und Posttransplantationsdiagnostik [27].

Grundsätzlich können hierbei zellbasierte Verfahren und sogenannte Festphasen-Assays unterschieden werden. Abbildung 2 zeigt einen Überblick dieser Verfahren, welche im Folgenden weiter erläutert werden.

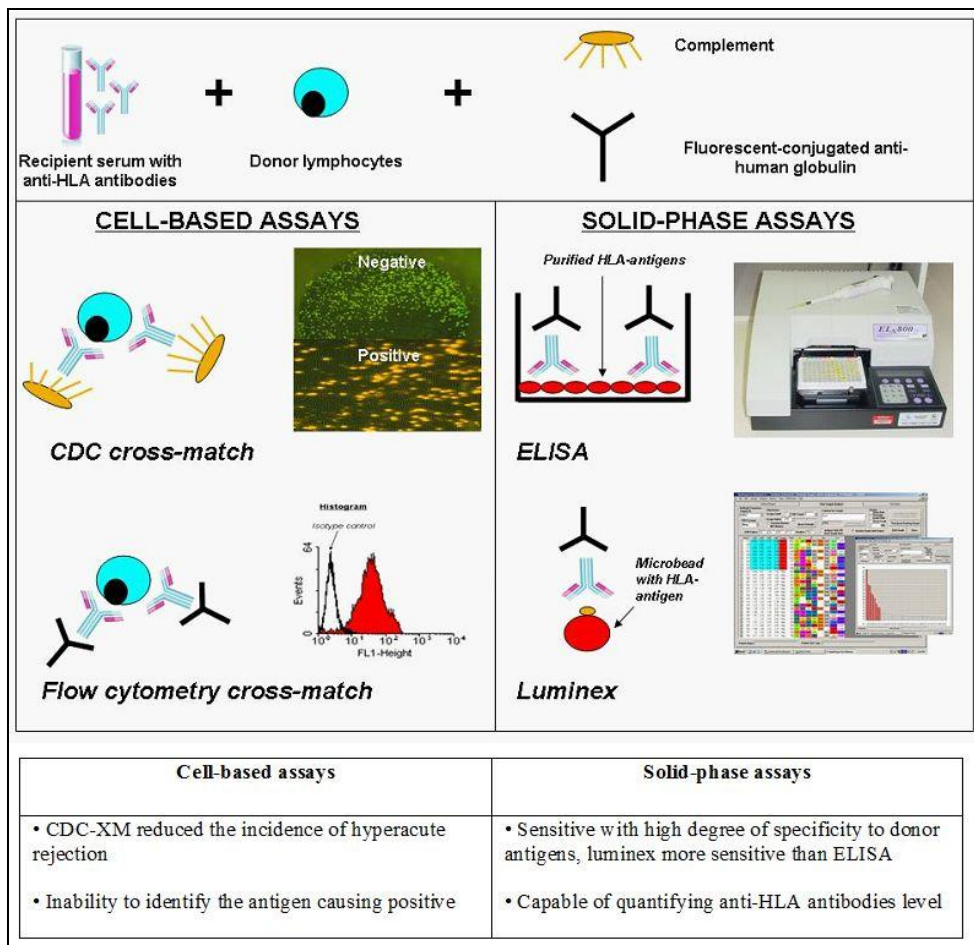


Abbildung 2: Nachweisverfahren zur Antikörperdetektion [28]

1.5.1. Zellbasierte Nachweisverfahren

1.5.1.1. CDC (Complement-Dependent-Lymphozytotoxizitätstest)

Der CDC als die erste zur Verfügung stehende Testmethode zur Detektion von Antikörpern, basiert auf einem zellbezogenen Testverfahren [29]. Hierbei wird das Serum des Empfängers auf Antikörper gegen Lymphozyten getestet. Sofern im Empfängerserum Antikörper vorhanden sind, wird der klassische Komplement Pathway aktiviert und ein Membran-Attack-Komplex initiiert, der zur Lyse der Spenderzelle führt.

Dieses Verfahren kann sowohl mit einzeln zu testenden Spenderlymphozytenpopulationen, wie im Falle des CDC Crossmatch-Tests, als auch mit mehreren potenziellen Spenderlymphozyten, wie im Falle des PRA-Tests angewendet werden.

Für die Feststellung des PRA wird dieses Verfahren mit einem Panel von zirka 70 repräsentativen Zellen potenzieller Spendern mit häufig vorkommenden HLA-Eigenschaften der hiesigen Bevölkerung durchgeführt. Der prozentuale Anteil der mit dem Empfängerserum im Sinne einer Lyse reagierenden Proben auf dem Panel gibt schließlich den PRA-Wert an.

Der PRA gilt damit als eine Maßzahl für das Vorhandensein von Antikörpern im Empfängerserum und lässt somit eine Abschätzung des Grads der Immunisierung des Patienten zu [30].

Der große Vorteil des CDC ist, dass er speziell die Antikörper detektiert, die in der Lage sind das Komplementsystem zu aktivieren. Ein Nachteil des CDC ist, dass geringe Antikörpertiter oft nicht detektiert werden können, woraus falsch negative Ergebnisse resultieren können. Gleichzeitig kann dieser Test auch falsch positive Ergebnisse liefern, die auf der Detektion von Non-HLA Antikörpern, Autoantikörpern oder spontan abgestorbenen Zellen (speziell B-Zellen) beruhen. Weiterhin können nur komplementbindende Antikörper der Klassen IgG und IgM detektiert werden.

Wenngleich heute sensitivere Methoden zur Antikörperdiagnostik zur Verfügung stehen, so hat der CDC als CDC Crossmatch-Test vor der Transplantation bis zum heutigen Tage eine entscheidende Bedeutung. Nach heutigem Wissenstand ist er immer noch derjenige Test, welcher die immunologischen Vorgänge in vivo am besten vorhersagt [31].

1.5.1.2. Flow-Zytometrie

Die Durchfluss-(Flow)Zytometrie wurde entwickelt, um einerseits die Antikörperdiagnostik technisch zu vereinfachen und andererseits deren Sensitivität zu steigern. Bei der Durchflusszytometrie wird die Bindung von im Empfängerserum enthaltenen Antikörpern mit Membranantigenen der Spenderlymphozyten sichtbar gemacht. Hierzu werden Antiimmunglobuline verwendet, welche mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert sind und sich an die Antikörper des Empfängers anheften. Nach der Bindung des so markierten Antikörpers kann der Farbumschlag vom Durchflusszytometer gemessen werden [32]. Diese Methode hat vor allem den Vorteil, dass zwischen Komplement bindenden (IgG und IgM) und nicht Komplement bindenden Antikörpern (z.B. IgA) unterschieden werden kann. Die Flow-Zytometrie zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus und ist weniger subjektiven Einflüssen bei der Auswertung unterworfen als die CDC. Ebenfalls kann sie niedrige Titer zirkulierender Alloantikörper detektieren und diese von gegen HLA-Klasse I (T-Zell FCXM) und HLA-Klasse II (B Zell FCXM) gerichteten Antikörpern unterscheiden.

Allerdings ist zu bedenken, dass die Durchflusszytometrie lediglich die Bindung des Antikörpers an die Zielzelle detektiert. Die Zerstörung der Zelle durch die Aktivierung des Komplementsystems mit nachfolgender Zelllyse zeigt sie hingegen nicht an [31].

1.5.2. Festphasen-Assays (Solide-Phase Assays)

1.5.2.1. ELISA

Das Kürzel ELISA steht für den englischen Begriff **E**nzyme **L**inked **I**mmunosorbent **A**ssay. Diese Methode kommt heute in der labormedizinischen Diagnostik häufig zur Anwendung. In der Antikörperdetektion wurde sie erstmals in den 90er Jahren für die breite Anwendung nutzbar gemacht. Sie ist eine sensitive und verhältnismäßig wenig zeitaufwändige Methode zur Antikörperidentifikation [30]. Das Vorgehen im Rahmen der ELISA Antikörperdiagnostik kann folgendermaßen beschrieben werden:

Eine Mischung aus HLA I oder/und HLA II Antigenen wird auf die ELISA-Platte aufgebracht. Dabei werden rekombinante oder lösliche HLA-Moleküle verwendet, die aus Blutplättchen oder aus durch Epstein-Barr-Viren transformierten Lymphoblasten gewonnen werden. Nach der Inkubation der beimpften Platten mit dem Testserum können die gebundenen Antikörper durch das Hinzufügen von enzymelinked anti-human IgG-Antikörpern, die gegen den Fc-Teil der zu detektierenden Antikörper gerichtet sind, mittels Farbumschlag identifiziert werden [31].

Grundsätzlich sind in diesem Zusammenhang verschiedene Testansätze möglich. Bei der Screening-Testung wird eine große Anzahl unterschiedliche HLA I und HLA II Klassen gleichzeitig getestet, so dass bei positivem Test eine Aussage über das generelle Vorhandensein von Antikörpern getroffen werden kann. Andererseits kann bei immunisierten Patienten oder im Falle eines positiven Screening-Tests auch auf einzelne HLA Antikörperklassen mit hoher Spezifität getestet werden (differenzierte Antikörpertestung). ELISA-Assays können hierbei sowohl Komplement-aktivierende als auch nicht Komplement-aktivierende Antikörper detektieren [33].

1.5.2.2. Luminex

Die Luminex-Technologie ist das neueste Verfahren zur Antikörperdiagnostik und derzeit die meist verwendete Festphasen-Methode zur HLA-Antikörper-Detektion.

Luminex verwendet eine durchflusszytometrische Technik und kann aufgrund von hoher Sensitivität und Differenzierungskapazität zur HLA-Antikörperdetektion bei sensibilisierten Patienten vor der Transplantation eingesetzt werden. Luminex liefert ein individuelles Antikörperprofil für den jeweiligen Patienten [34].

Von besonderem Interesse ist die Luminex gerade in der Antikörperdiagnostik post transplantationem. Hier liefert sie wertvolle Informationen zu de novo Antikörpern und deren Spezifität.

Das Luminex-Verfahren basiert auf der Mikropartikeldurchflusszytometrie, bei der anstelle von Zellen, Mikropartikel, sogenannte Beads mit 3-6 µm Durchmesser, eingesetzt werden. Die einzelnen Beads sind zur Differenzierung farbkodiert und mit gereinigten HLA-Antigenen beladen. Zum Nachweis erfolgt die Detektion der Mikropartikelbindung der Anti-HLA-Antikörper des Testserums durch Fluorophor markierte anti-human-IgG-Sekundärantikörper [35]. Das Messgerät des Luminex besitzt zwei Laser, wobei der eine die farbkodierten Beads und der andere die darauf gebundenen sekundären Antikörper mit Fluorophor-Phycoerythrin erkennt. Der Festphasen-Test durch Luminex weist Antikörper aller IgG-Subklassen nach, unterscheidet dabei aber nicht, ob diese zytotoxische Wirkung besitzen.

Es können bis zu 100 verschiedene Beads in einer Beadpopulation kombiniert werden. In dieser Suspension sind außer spezifischen Beads auch eine Positiv- und eine Negativkontrolle enthalten. Die Negativkontrollen sind nicht mit HLA-Antigenen beladen, während die Positivkontrollen mit gereinigtem human-IgG beladen sind und immer reagieren. Nach Inkubation der Beads mit Testserum werden die Antikörper-Fluorochrom-Konjugate hinzugegeben und im Anschluss an weitere Waschschrte erfolgt die Detektion im doppel-Laser-Durchflusszytometer „Luminex“ [30]. Die Auswertung erlaubt eine Positiv/Negativ Differenzierung und orientiert sich dabei an den Kontrollen. Es stehen verschiedene Ansatzmöglichkeiten zur Verfügung, wobei sich das Auflösungs-niveau unter diesen deutlich unterscheidet.

Ein Screening-Test verwendet Beadpopulationen, die mit Antigenen der Klasse I (A, B und C) oder der Klasse II (DQB1, DRB1, DQA) versehen sind. Er findet Anwendung in der Routine-Diagnostik und ermöglicht die Aussage, ob generell HLA-Antikörper vorhanden sind oder nicht [36].

Zur genaueren Differenzierung sind Einzelantigen-Tests durch ein sogenanntes single-antigen-bead-system möglich, bei dem eine Beadpopulation genau einem Antigen entspricht. Diese Form des Testansatzes lässt die exakte Spezifizierung der HLA-Antikörper zu und macht damit die Luminex-Methode diagnostisch so wertvoll [37]. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung des Grundprinzips des Luminexverfahrens. Abbildung 3

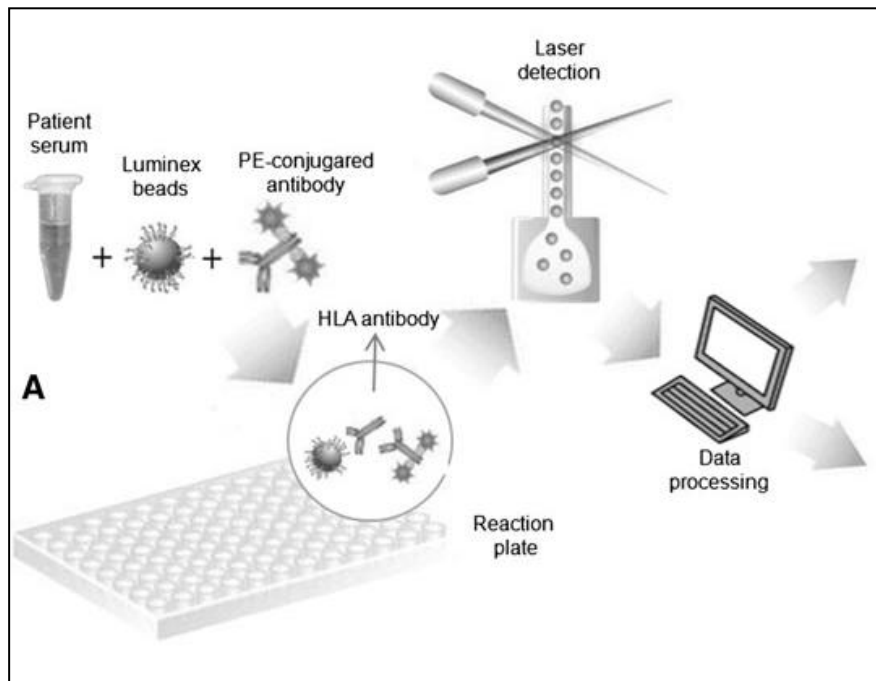


Abbildung 3: Grundprinzip der Luminex Technologie [33]

Erläuterung zur Abbildung 3: (Luminex-)Fluoreszenzbeads die mit HLA-Antigenen versehen sind, binden Antikörper, welche im Patientenserum enthalten sind. Der Doppellaser erkennt die hinzugegebenen Fluoreszenzbeads, welche an die spezifischen Antikörper des Patienten gebunden sind. Hiermit lassen sich die so markierten spezifischen Antikörper eindeutig und selektiv nachweisen

1.6. Donor-spezifische Antikörper in der klinischen Diagnostik

1.6.1. Was versteht man unter Donor-spezifischen Antikörpern?

Das transplantierte Organ trägt, wie bereits beschrieben, gewebetypische HLA-Antigene auf der Zelloberfläche, die vom Spender stammen. Wenn das Empfängerimmunsystem diese als Körperfremd erkennt, versucht es die Spenderzellen durch Produktion von Antikörpern unschädlich zu machen [26]. Durch die Gewebetypisierung der Spenderzellen im Vorfeld der Transplantation sind die HLA-Antigene des Spenders bereits bekannt. Treten in der Diagnostik post transplantationem Antikörper auf, die genau gegen diese HLA-Antigene gerichtet sind, spricht man von Donor-spezifischen Antikörpern. Donor-spezifische Antikörper (DSA) sind also Antikörper die sich spezifisch gegen HLA- Antigene von Spenderzellen und damit gegen die Zellen des transplantierten Organes richten.

1.6.2. De novo vs. präformierte Antikörper

Nach einer Transplantation neu auftretende Antikörper bezeichnet man als de novo Antikörper. De novo Antikörper treten erst im Anschluss an die Transplantation auf und deren Entstehung lässt sich nur schwer prognostizieren [38].

Abbildung 4 zeigt, dass das graft survival bei Auftreten von hochtitrigem AK-Level im Zeitverlauf stetig sinkt. Dabei nimmt das Transplantatüberleben umso mehr ab, je höher der MFI Spiegel und damit die Antikörperlast bestimmt wurde.

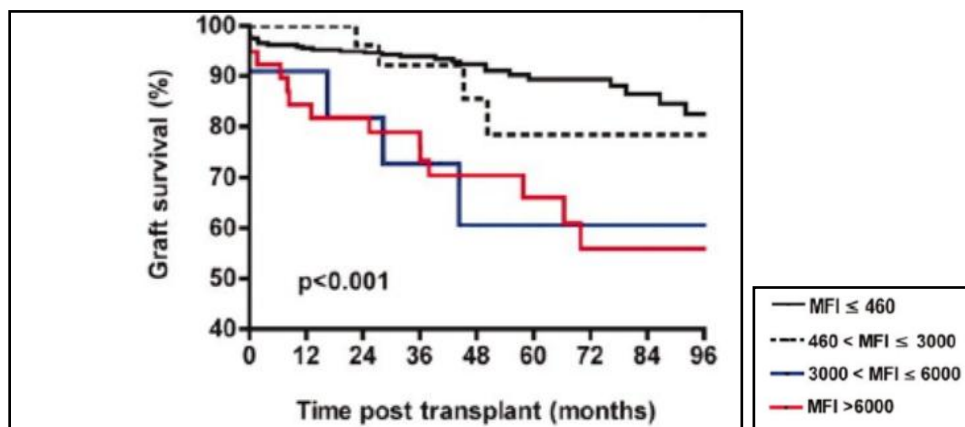


Abbildung 4: Graftsurvival in Abhängigkeit von der Antikörperlast (MFI) im Zeitverlauf [39]

Im Gegensatz dazu spricht man bei Antikörpern, die bereits vor der Transplantation vorhanden waren, z.B. durch immunisierende Ereignisse, von präformierten Antikörpern. Präformierte Antikörper wirken sich häufig ebenfalls negativ auf die Transplantatfunktion aus [40] [41]. In welchen Fällen mit dem Auftreten von DSA zur rechnen ist und welche Prädiktoren dies anzeigen können, ist Gegenstand der aktuellen Forschung und eine Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

1.6.3. Bedeutung Donor-spezifischer Antikörper in der Nierentransplantation

Die ersten Erkenntnisse zur Relevanz der Antikörperdiagnostik für die Transplantationsmedizin erlangte man Mitte der 60er Jahre. Zu dieser Zeit wurden erstmals die Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein von Antikörpern und dem Auftreten einer Abstoßungsreaktion beschrieben [22]. In den folgenden Jahren verbesserte sich durch zahlreiche Studien das Wissen um die Bedeutung von post transplantationem entstandenen Antikörpern. Ganz besonders im Blickfeld der aktuellen Forschung stehen hierbei nach Organverpflanzung neu aufgetretene gegen das Transplantat gerichtete Antikörper [38] [27].

Nach heutigen Erkenntnissen sind DSA mit einer Reihe von nachfolgend beschriebenen negativen Erscheinungen in Bezug auf eine Nierentransplantation verbunden. DSA wirken sich beispielsweise in signifikantem Maße negativ auf das mittlere und langfristige Organüberleben nach Nierentransplantation aus [42]. Abbildung 5 zeigt das Transplantatüberleben im Zusammenhang mit dem Auftreten von DSA.

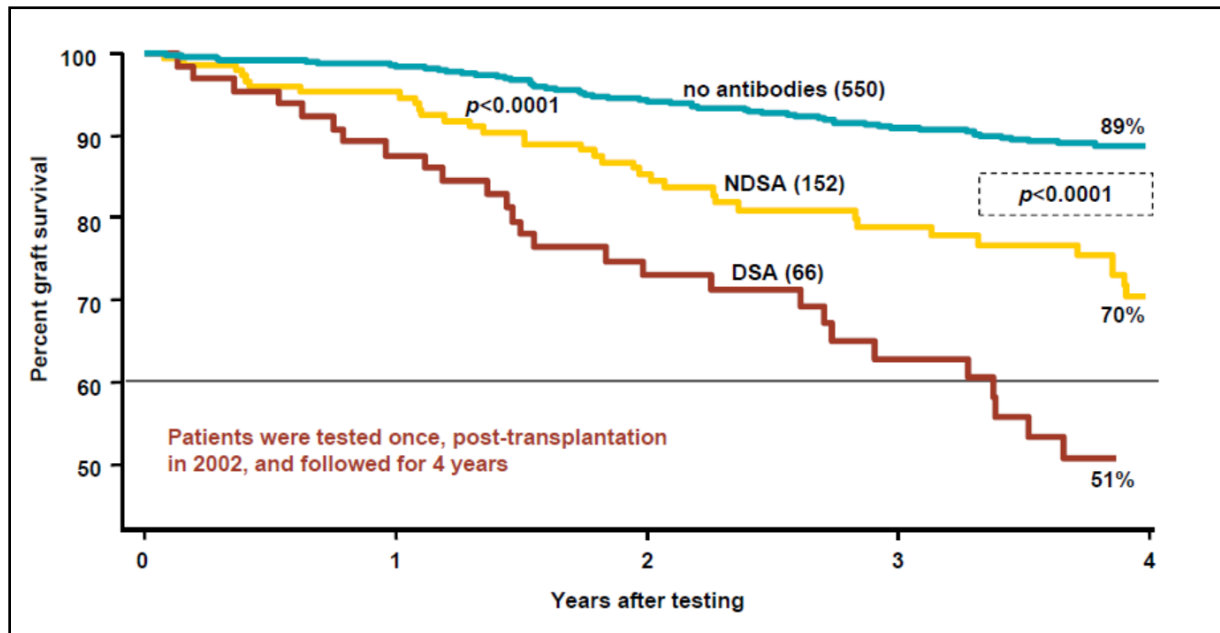


Abbildung 5: Transplantatüberleben in Zusammenhang mit dem Auftreten von DSA [43]

Weiterhin sind DSA mit einem schon kurze Zeit nach Transplantation einsetzenden Transplantatversagen assoziiert [44]. Wie in Abbildung 6 zu sehen, steigt die Wahrscheinlichkeit einer AMR in Anwesenheit von DSA, festgelegt an einem Cut off von >500 MFI, um über 25%.

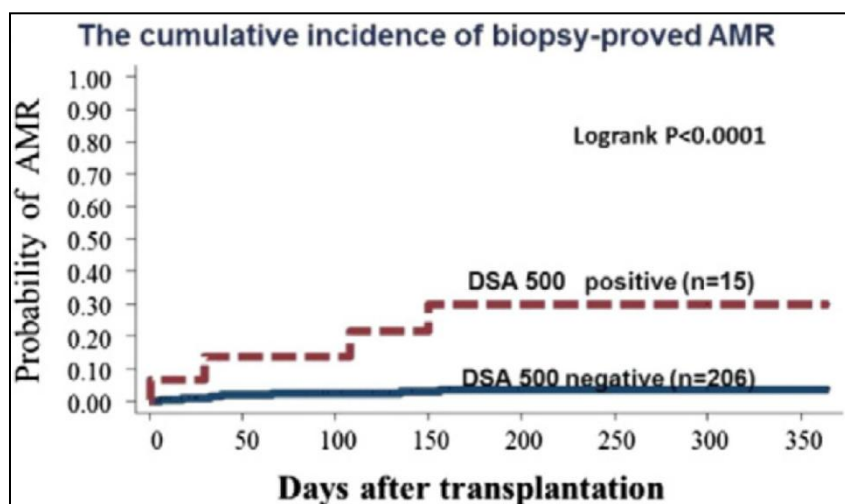


Abbildung 6: The cumulative incidence of biopsy-proved AMR with DSA (MFI ≥ 500) [45]

Die langfristige Clearancefunktion des Organes gemessen anhand des Kreatinins nimmt bei Vorhandensein von DSA im Verlauf deutlich ab [46]. Zusätzlich konnte in Studien gezeigt werden, dass Donor-spezifische Antikörper eine Erhöhung der Transplantatverlustrate sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für den Patienten bedeuten [47]. In Kenntnis dieser Zusammenhänge scheint die Notwendigkeit einer suffizienten Detektion von Donor-spezifischen Antikörpern wichtiger denn je [48].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Donor-spezifische Antikörper heute einen hohen Stellenwert in der klinischen Forschung nach Nierentransplantation einnehmen. Es wird in den kommenden Jahren noch eine Vielzahl von Studien erforderlich sein, um ein besseres Verständnis der in großen Teilen noch unklaren Zusammenhänge zu erlangen.

2. Ziele der Arbeit

Diese Arbeit befasst sich mit der klinischen Relevanz von Donor-spezifischen Antikörpern nach Nierentransplantation. Die erhobenen Daten zum Auftreten von DSA sollen dabei in Korrelation zu ausgewählten klinischen Parametern gebracht werden. Durch die Zusammenschau dieser Parameter, gerade auch im Hinblick auf deren zeitliches Zusammentreffen, hoffen wir Rückschlüsse für das Auftreten von DSA und deren Auswirkungen auf die Transplantatfunktion ziehen zu können.

Da die Nachsorge von Nierentransplantationspatienten eine interdisziplinäre Aufgabe darstellt, will diese Arbeit versuchen, die Expertise der einzelnen Fachdisziplinen Immunologie, Pathologie, Nephrologie und Transplantationschirurgie einfließen zu lassen. Hierdurch soll ein Gesamtüberblick geschaffen werden, der wesentliche Aspekte klinisch auftretender Ereignisse zusammenfasst. Durch die gewonnenen Erkenntnisse hoffen wir Aussagen zum Erhalt der Transplantatfunktion sowie zum Schutz vor Abstoßungsreaktionen treffen zu können.

Ebenfalls soll geklärt werden, ob Prädiktoren für das Entstehen von DSA nach allogener Nierentransplantation detektiert werden können.

Abschließend wird der Frage nachgegangen, wie der Kliniker sich die Antikörperdiagnostik zu Nutze machen kann, wie immunologische Informationen im Sinne einer langfristigen Prognoseeinschätzung zu werten sind und ob diese Erkenntnisse möglicherweise Konsequenzen für die Behandlungsstrategie haben können.

3. Material und Methodik

3.1. Eingeschlossenes Patientenkollektiv

Zur Auswertung und Analyse lagen uns klinische und laborchemische Befunde von 218 Patienten der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Zentralklinikum Augsburg vor. Alle Patienten befanden sich im Zeitraum 2006 bis 2013 in stationärer Behandlung im Klinikum und wurden aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz allogenen Nierentransplantiert.

Im beobachteten Kollektiv befanden sich 136 männliche sowie 82 weibliche Patienten.

Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 56 Jahren. Der jüngste Patient, der in diesem Zeitraum im Zentralklinikum Augsburg Nierentransplantiert wurde, war 20 Jahre, der älteste Patient 78 Jahre alt.

3.2. Beobachtungszeitraum

In die retrospektive Auswertung wurden alle prospektiv erhobenen Befunde der Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 2006 bis 2013 am Transplantationszentrum Augsburg transplantiert wurden und ein routinemäßiges Screening auf Donor-spezifische Antikörper erhielten.

Im Rahmen des Antikörperscreenings wurden die Patientenserum des Kollektivs innerhalb eines Jahres zu vier Abnahmezeitpunkten analysiert. Nach einem Monat, nach drei Monaten, nach sechs Monaten und nach einem Jahr. Alle weiteren erhobenen klinischen und pathologischen Parameter wurden zum Zwecke der Vergleichbarkeit ebenfalls um jeweils diese Zeitpunkte erhoben. Als Beobachtungszeitraum wählten wir eine Zeitspanne von einem Jahr post transplantationem, in dem die Patienten regelmäßig in der transplantationsmedizinischen Ambulanz vorstellig wurden und eine engmaschige Nachsorge erhielten.

Studien zum Auftreten von Donor-spezifischen Antikörpern konnten zeigen, dass das Auftreten von de novo DSA im ersten Jahr post transplantationem mit einem signifikant schlechterem Transplantatüberleben assoziiert ist [48]. Wir gehen deshalb davon aus, dass gerade das erste Jahr nach Nierentransplantation eine entscheidende Phase für das Auftreten von DSA und damit für die generelle Transplantatfunktion darstellt. Dieser Tatsache tragen wir mit einer statistischen Aufarbeitung unserer Patientendaten in diesem Zeitraum Rechnung.

3.3. Eingesetzte Testverfahren zur Antikörperdetektion

Den zentralen Punkt in der vorliegenden Arbeit bildet die Auswertung des Antikörper-Screenings in Bezug auf de novo auftretende Donor-spezifische Antikörper im ersten Jahr nach Transplantation. Die Analytik der abgenommenen Patientenserum auf HLA-Antikörper Klasse I und II übernahm hierbei das Labor für Immungenetik und molekulare Diagnostik der Ludwig-Maximilian-Universität München.

Zur Antikörperbestimmung wurden im Labor der LMU München vom Jahr 2006 bis ins Jahr 2010 ELISA Verfahren eingesetzt. Ab dem Jahr 2011 kamen die Luminexbasierten Analyseverfahren Luminex Ident und die Luminex Single Antigen Analyse zum Einsatz. Hierbei wurden Analysen mit einem MFI von >1000 als Nachweis von DSA gewertet.

In dieser Zeit wurden mehr als 870 Seren auf das Vorhandensein von Donor-spezifischen Antikörper untersucht und ausgewertet.

3.4. Klinische und laborchemische Parameter

Die Detektion von BK- und CMV-Status sowie die Bestimmung von Kreatinin und sämtlicher weiterer Laborparameter, wurde jeweils routinemäßig zu den Testzeitpunkten unabhängig vom DSA-Status durchgeführt und von der hauseigenen klinische Chemie analysiert.

Hierbei wurde der CMV-Nachweis mittels Antikörperdiagnostik aus Patientenserum erbracht.

Die Detektion des BK-Virus erfolgte mittels PCR aus Urinproben oder Seren der Patienten.

Der Nachweis eines HWI wurde für das gesamte Kollektiv (Non DSA & DSA) zu den vier Testzeitpunkten als Routinediagnostik mittels Urinstix erbracht. Im Falle eines positiven Ergebnisses oder klinischen Verdachtes wurde die Diagnostik um den Keimnachweis in der Urinkultur komplettiert.

In Fällen in denen eine klinische Symptomatik oder ein laborchemisch detektierter Anstieg der Retentionsparameter eine Abstoßung des Transplantates vermuten ließen, wurde eine diagnostische Nierenpunktion durchgeführt. Die histologische Diagnostik der durchgeführten Nierenbiopsien übernahm das Pathologische Institut der Universität Erlangen. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden dabei über 100 Biopsate untersucht.

Alle weiteren Daten und Befunde, die in dieser Arbeit Erwähnung finden entstammen der Operationsdokumentation, den stationären Patientenakten sowie der Nachsorgedokumentation der Klinik für Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie des Zentralklinikum Augsburg.

3.5. Auswertungsverfahren

In die Auswertung aufgenommen wurden Patienten, von denen alle vier Ergebnisse des Screenings auf Donor-spezifische Antikörper im ersten postoperativen Jahr vorlagen. Das hierdurch generierte Gesamtkollektiv wurde in zwei zu vergleichende Gruppen unterteilt.

In die Gruppe der DSA-Patienten wurden jene Patienten aufgenommen, bei welchen zu einem oder mehreren Abnahmezeitpunkten de novo Donor-spezifische Antikörper gegen das transplantierte Organ nachweisbar waren. Die Gruppe der Non-DSA Patienten enthielt all jene Patienten, welche im Rahmen des DSA-Screenings zu keinem Zeitpunkt spezifische Antikörper gegen das Transplantat zeigten.

Durch eine systematische Gegenüberstellung beider Gruppen konnten wir eine Auswertungsbasis schaffen, bei der das Neuauftreten von DSA die zentrale Rolle einnimmt.

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse und die Prüfung auf Signifikanz wurde SPSS-Statistics von IBM in der Version 22 verwendet. Im Sinne des Vergleichs zweier Gruppen kam für die Auswertung qualitativer Kriterien der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. In Fällen in denen sich bei Auswertung kleinere Gruppengrößen ergaben und der Erwartungswert der Felder < 5 war, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Bei Normalverteilung innerhalb der Gruppe wurden quantitative Zielgrößen mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben geprüft. Bei fehlender Normalverteilung innerhalb der Gruppe wurde rangbasiert mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz getestet.

Hierbei wurde für alle Auswertungen ein Signifikanzniveau von 5% ($\alpha=0,05$) zugrunde gelegt.

Zur grafischen Aufarbeitung der Daten wurde SPSS sowie die Tabellenkalkulationssoftware Excel in der Version von 2007 verwendet. Ergebnisrelevante Tabellen und Auswertungsergebnisse wurden dem Text beigelegt. Weitere statistische Auswertungen wurden entsprechend der Einteilung im jeweiligen Kapitel separat dem Anhang beigelegt.

Innerhalb der Gruppe von Patienten mit nachweisbaren Donor-spezifischen Antikörpern definierten wir eine Subgruppe die in Einzelfallberichten intensiv aufgearbeitet wurde. Hierbei wurden jene Patienten eingeschlossen die zusätzlich zu den detektierten DSA eine histologisch gesicherte Abstoßungsreaktion im ersten Jahr zeigten. Um das Auftreten und die Entstehung von Donor-spezifischen Antikörpern besser charakterisieren zu können, unterzogen wir diese Patienten im Punkt 4.9. einer Einzelfallanalyse, in der individuell nach Ursachen und Risikofaktoren für die Entwicklung von DSA geforscht wurde. Anhand dieser Ergebnisse wurden Muster entwickelt, welche das Auftreten von DSA begünstigen.

4. Ergebnisse

4.1. Gruppenzuteilung: Non DSA / DSA

Anzahl Non DSA / DSA Patienten im 1. Jahr post NTx					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Non DSA	181	83,0	83,0	83,0
	DSA	37	17,0	17,0	100,0
	Total	218	100,0	100,0	

Tabelle 1: Anzahl Non DSA / DSA Patienten im 1. Jahr post NTx

Von insgesamt 218 untersuchten Patienten konnten bei 37 Patienten innerhalb des 1. Jahres post NTx zu mindestens einem der vier Abnahmezeitpunkte de novo Donor-spezifische Antikörper detektiert werden (Tab. 1). Dies entspricht einem Anteil von 17% des Gesamtkollektives (Abb. 7).

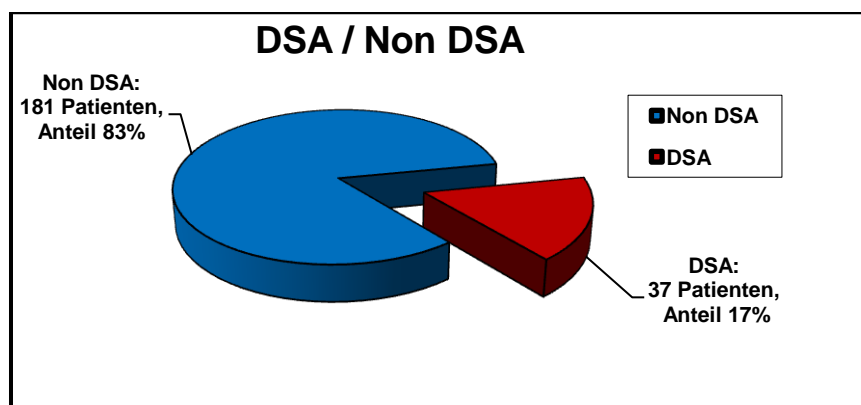


Abbildung 7: DSA-Auftreten im 1. Jahr nach NTx

Tabelle 2 gibt das Auftreten Donor-spezifischen Antikörper im Zeitverlauf wieder:

Monat	1	2 - 3	4 - 6	7 - 12
Neu aufgetretene Fälle von DSA im Zeitverlauf	10	6	14	7
DSA Fälle pro Monat	10	3	4,66	1,16

Tabelle 2: DSA-Fälle im Beobachtungszeitraum

Betrachtet man die Anzahl von detektierten DSA-Fällen im Zeitverlauf so fällt auf, dass die Wahrscheinlichkeit eines DSA Auftretens im ersten Monat am höchsten ist.

Hier traten nach einem Monat bei 10 Patienten Donor-spezifische Antikörper auf. Generell ist aus den vorliegenden Daten zu entnehmen, dass die Inzidenz von detektierten DSA, im ersten halben Jahr erhöht ist und dann stetig abnimmt. Bei 2 von 37 Patienten bei denen DSA detektiert werden konnten, handelte es sich um präformierte Antikörper, welche im ersten Monat aus prä transplanatationem gewonnenem Serum nachträglich detektiert wurden. In 35 Fällen handelte es sich um de novo Antikörper, welche sich spezifisch gegen das Transplantat richten.

4.2. DSA-Gruppe

4.2.1. DSA-Klassen

Betrachtet man die detektierten DSA-Klassen, so ergibt sich folgendes Ergebnis:

Insgesamt wurden bei 37 Patienten Donor-spezifische Antikörper nachgewiesen. Innerhalb der Gruppe der DSA-Patienten waren dabei bei 25 Patienten ausschließlich Klasse II Antikörper nachweisbar und bei 8 Patienten ausschließlich Klasse I Antikörper. Sowohl Klasse I als auch Klasse II DSA konnten bei 4 Patienten detektiert werden (Abb. 8).

Abbildung 9 zeigt, dass insgesamt in 55 Fällen ein DSA Nachweis erfolgte. In 36 Fällen traten hierbei Donor-spezifische Antikörper der Klasse II auf ($\hat{=}$ 65%), wohingegen Klasse I Antikörper 19 Mal detektiert wurden ($\hat{=}$ 35%).

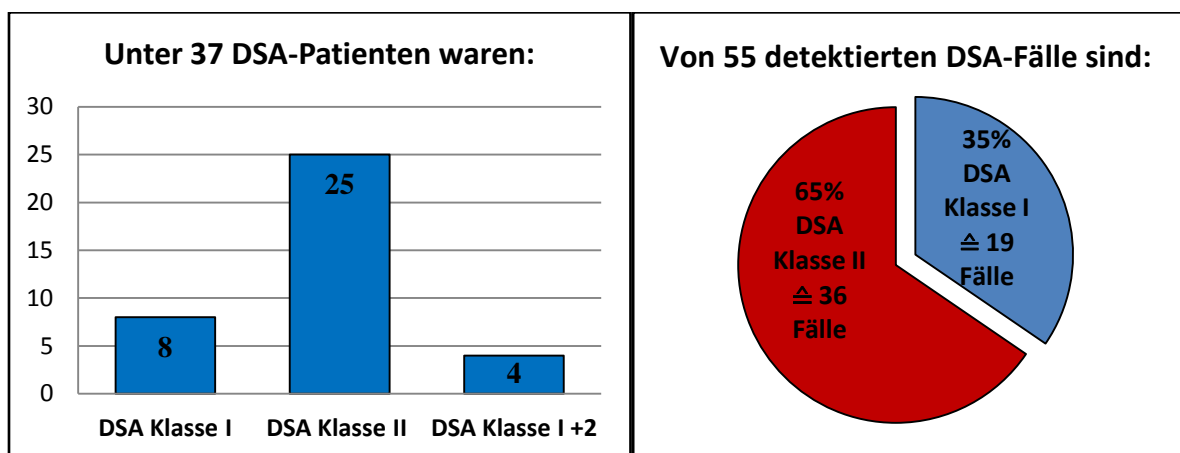


Abbildung 8: DSA-Klassen

Abbildung 9: Detektierte DSA-Fälle je Klasse

Innerhalb der DSA-Gruppe traten in signifikantem Umfang häufiger Donor-spezifische Antikörper der Klasse II auf (hierzu siehe Anhang).

4.2.2. DSA-Subgruppenanalyse

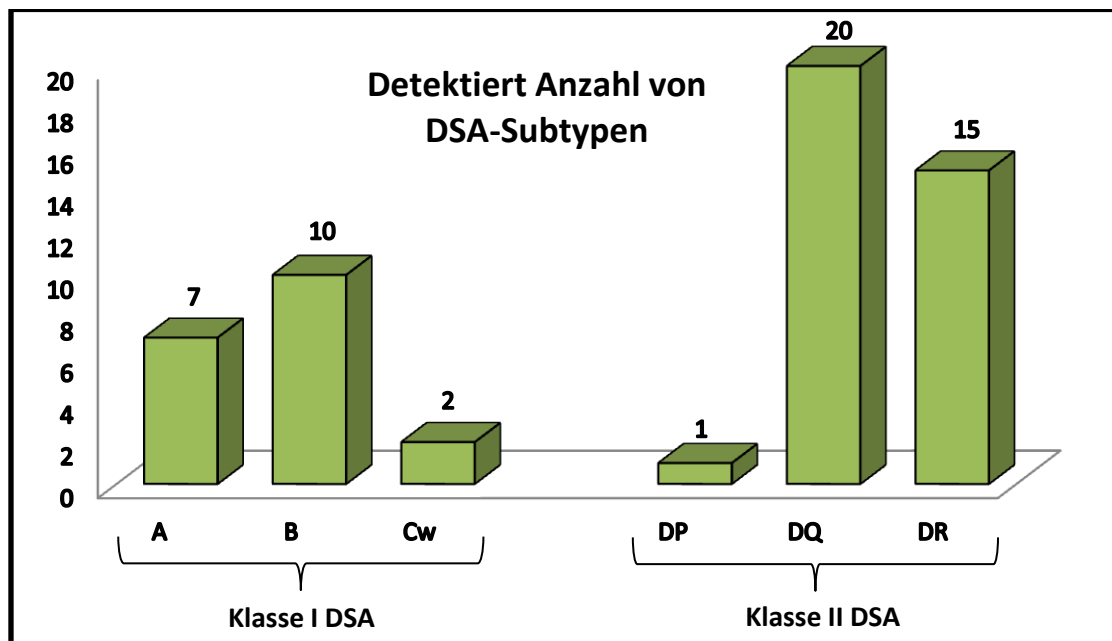


Abbildung 10: DSA-Subgruppenanalyse

Abbildung 10 zeigt, dass unter den Klasse II Antikörpern die DQ-Antikörper die größte Gruppe stellen. Als nächst kleinere Gruppe folgen mit geringem Abstand die DR-Antikörper. In der Klasse I stellen die Antikörper gegen HLA-B die größte Gruppe, dicht gefolgt von Antikörpern gegen HLA-A Merkmale. Im Falle der DP- und Cw-Antikörper handelt es sich um eine sehr kleine Gruppe, die in der Gesamtbetrachtung eine untergeordnete Rolle spielen. Sichtbar wird hier auch der in Summe deutlich höhere Anteil von Klasse II Antikörpern an den insgesamt detektierten DSA.

4.3. Struktureller Gruppenvergleich

4.3.1. Altersstruktur

Altersstruktur

Alter bei NTx

Non DSA / DSA	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Variance
Non DSA	53,44	181	13,679	56,00	20	78	187,114
DSA	51,89	37	12,124	55,00	22	71	146,988
Total	53,17	218	13,414	56,00	20	78	179,933

Tabelle 3: Alter der Organempfänger bei NTx

Betrachtet man die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Nierentransplantation, erhält man für die Gruppen Non-DSA und DSA eine vergleichbare Verteilungsstruktur (Tab. 3).

Als medianes Alter kann für die Non-DSA-Gruppe 56 Jahre und für die DSA-Gruppe 55 Jahre angegeben werden (Abb. 11).

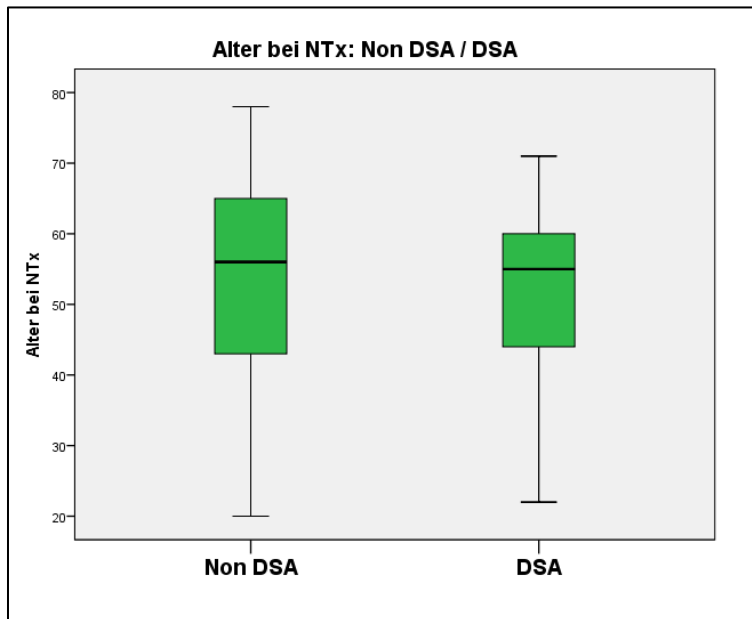


Abbildung 11: Alter bei NTx

4.3.2. Geschlechterverteilung

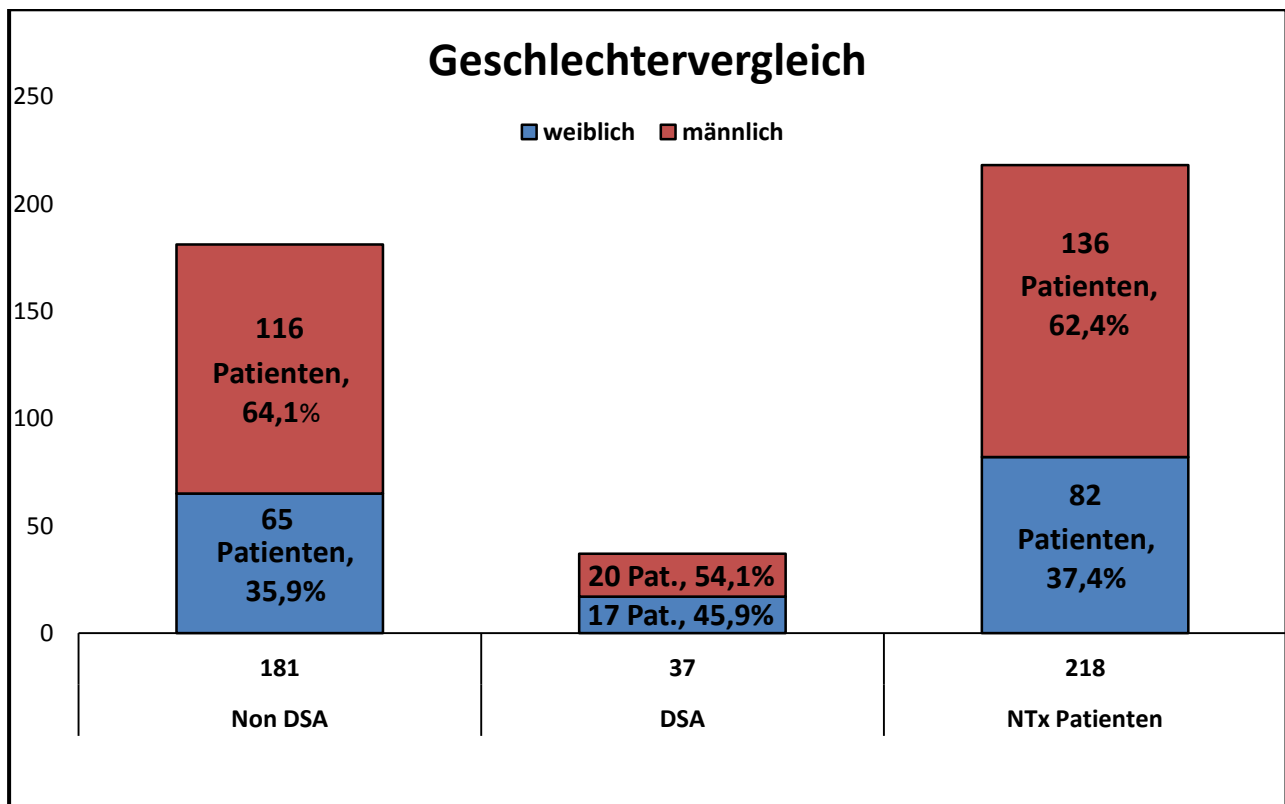


Abbildung 12: Geschlechterverteilung

Untersucht man die Verteilung des Geschlechtes der Organempfänger, so sind die Gruppen (Gesamtkollektiv und Non DSA) nahezu identisch. Ca. 1/3 der Patienten waren weiblich, 2/3 der Patienten männlich.

Vergleicht man hierzu die Subgruppe DSA, zeigt sich ein nahezu gleiches Verteilungsverhältnis der Geschlechter. Dies bedeutet eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von DSA bei weiblichen NTx Patienten (Abb. 12). Statistisch zeigt sich jedoch zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied (hierzu siehe Anhang).

4.3.3. Wartezeit

Analysiert man die Wartezeit, definiert als die Zeit von Beginn der Dialyse bis zur Transplantation, in beiden Gruppen, so ergibt sich eine mediane Wartezeit von 64 Monaten für DSA-Patienten bzw. eine mediane Wartezeit von 58 Monaten für Non-DSA-Patienten (Tab. 4). Damit hatten DSA Patienten eine im Schnitt 6 Monate längere mediane Wartezeit als Non-DSA-Patienten. Prüft man diese Differenz auf Signifikanz, so ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (hierzu siehe Anhang).

Wartezeit (M.)

Non DSA / DSA	N	Median	Mean	Minimum	Maximum	Variance	Std. Deviation
Non DSA	181	58,00	58,52	0	180	1075,140	32,789
DSA	37	64,00	60,65	10	134	1122,512	33,504
Total	218	58,00	58,89	0	180	1078,683	32,843

Tabelle 4: Wartezeit

Abbildung 13 zeigt grafisch dargestellt die Wartezeit für Non-DSA- und DSA-Patienten.

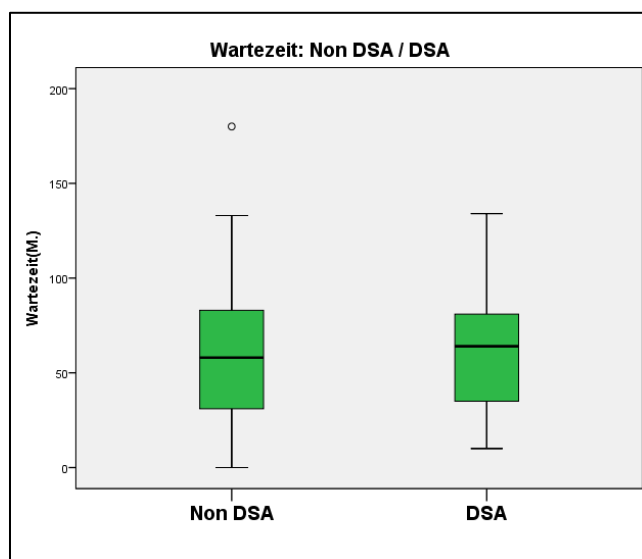


Abbildung 13: Wartezeit

4.4. Immunologische Gegenüberstellung

4.4.1. Mismatch

Um festzustellen, ob für beide Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Gewebekompatibilität bezüglich Spender- und Empfängerzellen bestand, bestimmten wir die absolute Mismatchanzahl beider Gruppen mit dem t-Test für unverbundene Stichproben für die HLA-Loci A, -B und -DR. Hierbei erhielten wir bezüglich des HLA-A Locus eine absolute Mismatchanzahl von 0,95 für die Non-DSA-Gruppe, wohingegen sich in der DSA-Gruppe durchschnittlich 1,19 Mismatches fanden.

Für den Locus B erhielt man eine absolute Mismatchanzahl von 1,16 für die Non-DSA-Gruppe bzw. 1,33 für die DSA-Gruppe. Betrachtet man den Locus DR, so erhält man 0,98 durchschnittliche Mismatches in der Non-DSA-Gruppe und 1,14 in der DSA-Gruppe. Alle drei Untersuchungen waren für sich genommen damit statistisch nicht signifikant ($p = 0,078$ für HLA-A Locus; $p = 0,199$ für HLA-B Locus; $p = 0,252$ für HLA-DR Locus).

Um einen Gesamtüberblick der Gewebekompatibilität von Spender- und Empfängerzellen zu gewinnen, ist es in der Transplantationsmedizin üblich, die Mismatchanzahl der drei einzelnen Loci zu einer Gesamtmismatchanzahl zu summieren. Dies haben wir auch für die Gewebeeigenschaften der Non-DSA und DSA-Gruppe durchgeführt. Betrachtet man die absolute Mismatchanzahl im Durchschnitt für beide Gruppen, so erhält man die nachfolgenden Ergebnisse:

Group Statistics					
	Non DSA / DSA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Mismatch	Non DSA	174	3,09	1,784	,135
gesamt	DSA	36	3,67	1,331	,222

Tabelle 5: Gesamtmismatchanzahl

Die grafische Darstellung mittels Box-Plot Diagramm liefert das folgende Ergebnis.

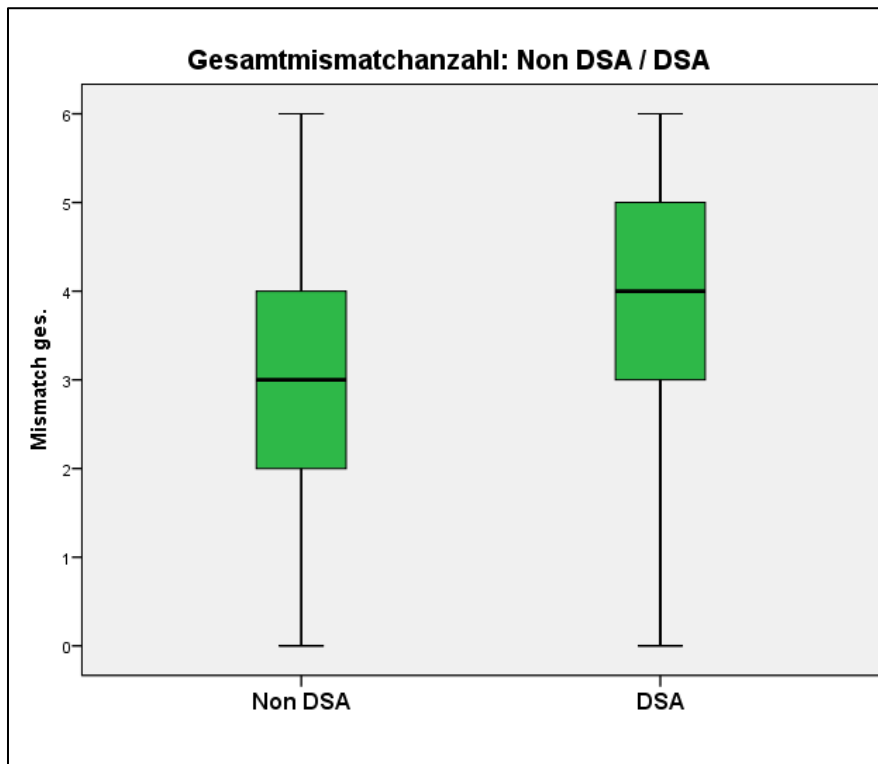


Abbildung 14: Gesamtmismatchanzahl

Ein 2-seitiger t-Test kann bei einem um fast 20% höheren Durchschnittsmismatch in der DSA-Gruppe einen signifikanten Unterschied beider Gruppen nachweisen ($p = 0,031$) (Tab. 6). Das heißt das Gesamtmismatch war damit in der Gruppe der DSA-Patienten signifikant erhöht.

Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
									Lower Upper
Mismatch ges.	Equal variances assumed	2,741	,099	-1,829	208	,069	-,575	,314	-1,194 ,045
	Equal variances not assumed			-2,212	64,06	,031	-,575	,260	-1,094 -,056

Tabelle 6: Testauswertung Gesamtmismatchanzahl

4.4.2. Vorimmunisierung

Eine bestehende Immunisierung prä transplantationem, beispielsweise durch Bluttransfusionen oder Schwangerschaften, wird durch die Bestimmung der Panel-Reaktivität identifiziert (Tab. 7). Untersucht man die Vorimmunisierung beider Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test, zeigt sich eine signifikant höhere Vorimmunisierung in der DSA-Gruppe (Tab. 8).

PRA%

Non DSA / DSA	N	Median	Mean	Minimum	Maximum	Variance	Std. Deviation
Non DSA	181	0,00	5,35	0	94	280,352	16,744
DSA	37	0,00	14,11	0	85	631,599	25,132
Total	218	0,00	6,84	0	94	348,181	18,660

Tabelle 7: Vorimmunisierung (PRA)

Test Statistics^a

	PRA%
Mann-Whitney U	2889,000
Wilcoxon W	19360,000
Z	-2,010
Asymp. Sig. (2-tailed)	,044

a. Grouping Variable: Non DSA / DSA

Tabelle 8: Testauswertung Vorimmunisierung

Um die Relevanz der Vorimmunisierung korrekt wiederzugeben wählten wir zusätzlich die nachfolgende Auswertung. Im Zuge der Analyse teilten wir die Patienten den drei folgenden Gruppen zu:

Nicht vorimmunisiert, gering vorimmunisiert und stark vorimmunisiert.

Hierzu legten wir, übereinstimmend mit den Beobachtungen von Everly et al. [49], einen cut-off von 20% PRA zugrunde und definierten alle Patienten mit einem $PRA < 20\%$ als nur gering vorimmunisiert und Patienten mit einem $PRA > 20\%$ als in relevantem Maße vorimmunisiert. Diese Zuteilung soll es ermöglichen, eine differenziertere Aussage darüber zu treffen, welcher Anteil an vorimmunisierten Patienten besonders für ein Auftreten von DSA prädestiniert ist. Abbildung 15 gibt die Vorimmunisierung in der Gruppe Non-DSA und DSA anhand des bestimmten PRA wieder.

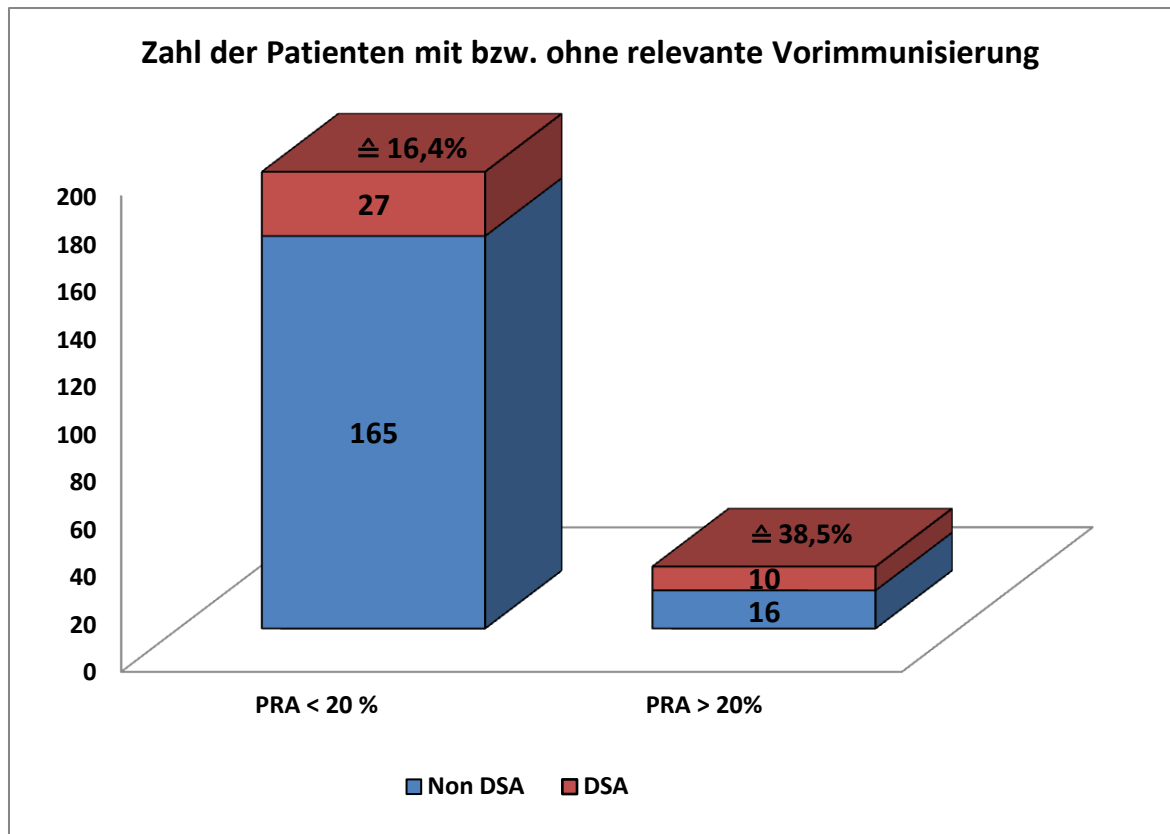


Abbildung 15: Vorimmunsisierung anhand PRA in%

Von den 192 Patienten die einen PRA < 20% hatten, entwickelten 27 Donor-spezifische Antikörper, was einem prozentualen Anteil von 16,4% entspricht.

Blickt man hingegen auf die 26 Patienten, welche einen PRA von >20% prätransplantationem hatten, so entwickelten hiervon 10 Donor-spezifische Antikörper im ersten Jahr, was einem prozentualen Anteil von 38,5% innerhalb dieser Gruppe entspricht (Abb. 15). Unterzieht man beide Gruppen einer Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test so zeigt sich, dass die Gruppe der Patienten mit einem PRA von >20% eine signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten von DSA hatte (hierzu siehe Anhang).

4.4.3. Patienten mit vorangegangener Transplantation

Patienten, bei denen bereits die zweite Nierentransplantation notwendig wurde, stellen eine besondere Risikogruppe dar. In diesem Zusammenhang war für uns die Frage von Interesse, ob in der DSA-Gruppe gehäuft Patienten zu finden waren, welche bereits retransplantiert waren.

Vergleicht man die beiden Gruppen, so waren in der DSA-Gruppe 21,6% der Patienten vortransplantiert, wohingegen in der Non-DSA Gruppe nur 7,7% zuvor eine Nierentransplantation erhielten (Tab. 9).

Non DSA / DSA * 2. NTx nein / ja - Crosstabulation					
			2.NTx		Total
			nein	ja	
Non DSA / DSA	Non DSA	Count	167	14	181
		% within non DSA	92,3%	7,7%	100,0%
		% of Total	76,6%	6,4%	83,0%
	DSA	Count	29	8	37
		% within DSA	78,4%	21,6%	100,0%
		% of Total	13,3%	3,7%	17,0%
Total	Count	196	22	218	
	% within Non DSA, DSA	89,9%	10,1%	100,0%	
	% of Total	89,9%	10,1%	100,0%	

Tabelle 9: Patienten mit 2. Transplantation

Der statistische Vergleich beider Gruppen mittels Chi-Quadrat Test ergibt, dass in der DSA-Gruppe signifikant häufiger Patienten vertreten waren, die bereits retransplantiert waren (Tab. 10).

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,529 ^a	1	,011	,017	,017
Continuity Correction ^b	5,088	1	,024		
Likelihood Ratio	5,427	1	,020		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	6,499	1	,011		
N of Valid Cases	218				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,73.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabelle 10: Testauswertung Patienten mit 2. Nierentransplantation

4.5. Spendereigenschaften

4.5.1. Spenderalter

Eine Gegenüberstellung des Spenderalters in beiden Gruppen ergab einen annähernd identischen Median für beide Gruppen (Abb. 17).

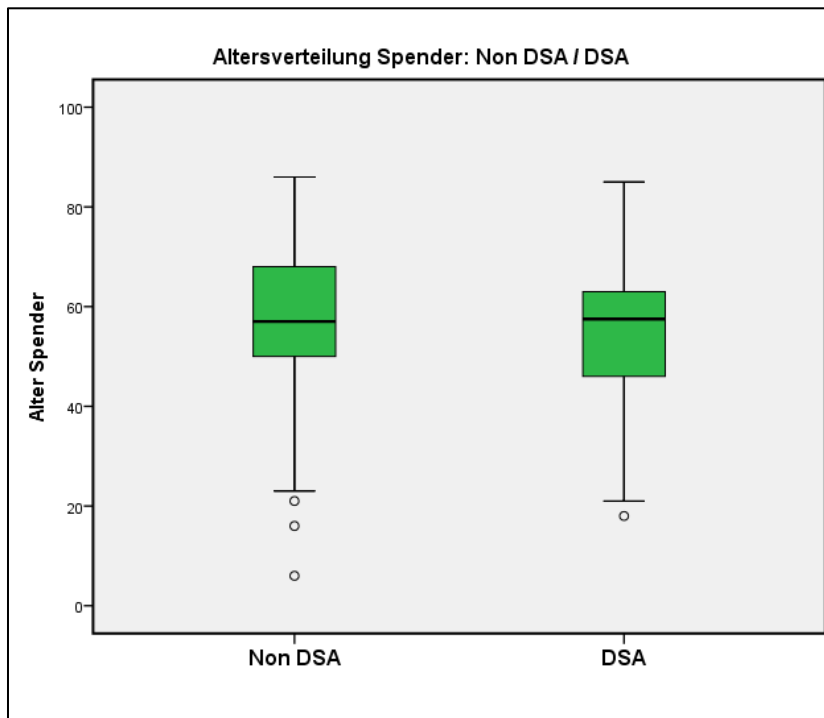


Abbildung 16: Altersverteilung Spender

Analysiert man DSA und Non-DSA-Gruppe bezüglich des durchschnittlichen Spenderalters ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (hierzu siehe Anhang).

4.5.2. European Senior Program (Old for Old-Program)

Das ES-Programm stellt ein besonderes Organvergabeverfahren im Eurotransplantraum dar, bei welchem die HLA Kompatibilität weniger stark berücksichtigt wird. In unserer Auswertung gingen wir der Frage nach, ob ESP-Patienten seltener oder häufiger Donor-spezifische Antikörper entwickeln als jene Patienten, welche über die normalen Allokationsverfahren ein Spenderorgan erhalten. So erhielten innerhalb unseres Kollektivs 25,4% der Non-DSA-Patienten und 16,2% der DSA Patienten im Rahmen des Old for Old-Programmes eine NTx (Abb. 18). Ein signifikanter Unterschied für die beiden Gruppen konnte bei einem p-Wert von 0,233 nicht identifiziert werden (hierzu siehe Anhang).

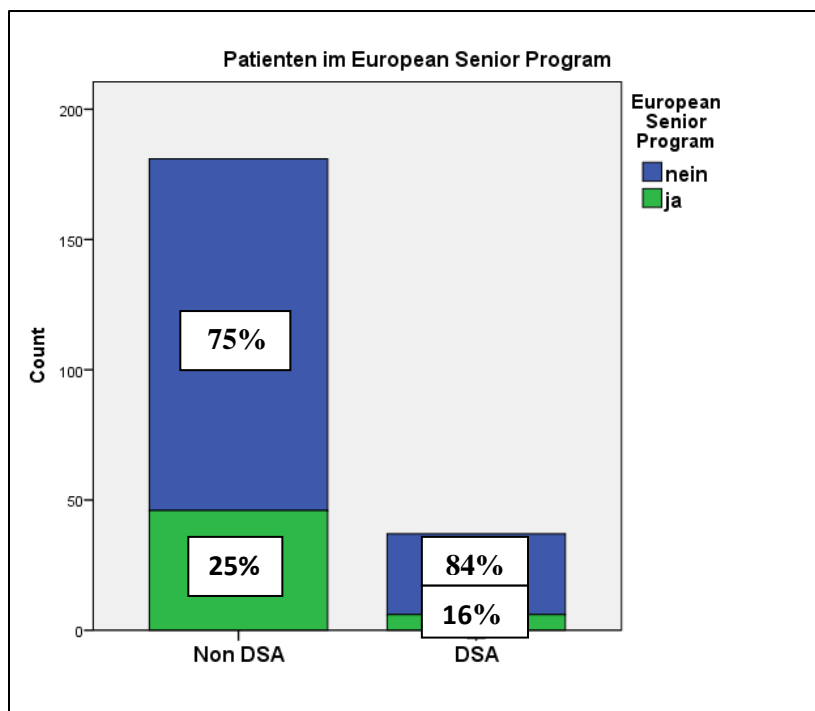


Abbildung 17: European Senior Program

4.5.3. Spendergeschlecht

Die Überlegung, inwieweit das Spendergeschlecht einen Einfluss auf die Entwicklung von DSA haben könnte, führte zu einer weiteren Fragestellung:

In der Non-DSA-Gruppe waren 44,2% der Spender weiblich, in der DSA-Gruppe war der Anteil 48,6% (Tab. 11). Somit fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,620$).

Non DSA / DSA * Spendergeschlecht Crosstabulation					
			Geschlecht Spender		Total
			f	m	
Non DSA / DSA	Non DSA	Count	80	101	181
		% within Non DSA	44,2%	55,8%	100,0%
		% of Total	36,7%	46,3%	83,0%
	DSA	Count	18	19	37
		% within DSA	48,6%	51,4%	100,0%
		% of Total	8,3%	8,7%	17,0%
Total	Count		98	120	218
	% within Non DSA, DSA		45,0%	55,0%	100,0%
	% of Total		45,0%	55,0%	100,0%

Tabelle 11: Spendergeschlecht

4.5.4. Organqualität

Die Qualität des Spenderorgans ist von entscheidender Bedeutung für die Transplantatfunktion und das langfristige Transplantatüberleben. Ein wichtiger Parameter zur Bestimmung der Organqualität ist das beim Spender zuletzt bestimmte Kreatinin [50]. Vor diesem Hintergrund wählten wir als Maß für eine eingeschränkte Nierenfunktion beim Spender ein Kreatinin von > 3 mg/dl und untersuchten den Einfluss auf die Entstehung von DSA nach erfolgter Transplantation.

Nach den RIFLE- und AKIN-Kriterien wird das Nierenversagen durch verschiedene Parameter charakterisiert. Demnach geht eine akute Nierenschädigung ab einem Kreatininanstieg um das Dreifache in ein akutes Organversagen über [51]. In unserer Auswertung zeigte sich, dass Patienten in der DSA-Gruppe doppelt so häufig ein Organ mit einem Spenderkreatinin von >3 mg/dl, erhielten als Non-DSA-Patienten (Tab. 12).

Non DSA / DSA * Spenderkreatinin> 3 mg/dl - Crosstabulation					
			Spenderkreatinin >3 mg/dl		Total
			nein	ja	
Non DSA / DSA	Non DSA	Count	171	10	181
		% within Non DSA	94,5%	5,5%	100,0%
		% of Total	78,4%	4,6%	83,0%
	DSA	Count	32	5	37
		% within DSA	86,5%	13,5%	100,0%
		% of Total	14,7%	2,3%	17,0%
	Total	Count	203	15	218
		% within Non DSA, DSA	93,1%	6,9%	100,0%
		% of Total	93,1%	6,9%	100,0%

Tabelle 12: Spenderkreatinin

Dieser Zusammenhang zeigte jedoch keine statistische Signifikanz (Tab. 13).

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,060 ^a	1	,080	,143	,088
Continuity Correction ^b	1,940	1	,164		
Likelihood Ratio	2,575	1	,109		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	3,046	1	,081		
N of Valid Cases	218				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,55.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabelle 13: Testauswertung Spenderkreatinin

4.5.5. Kalte Ischämiezeit

Die Tatsache, dass die zu erwartende kalte Ischämiezeit bereits in der Allokation von Spenderorganen eine entscheidende Rolle spielt, zeigt deren hohe Relevanz für die künftige Organfunktion. Inwieweit eine Differenz der kalten Ischämiezeit für die beiden Gruppen besteht, wurde ebenfalls analysiert.

CIT in Min.

Non DSA / DSA	N	Median	Mean	Minimum	Maximum	Variance	Std. Deviation
Non DSA	163	812,00	858,93	120	1960	106866,143	326,904
DSA	35	855,00	881,14	310	2019	141213,479	375,784
Total	198	817,00	862,85	120	2019	112323,831	335,147

Tabelle 14: Kalte Ischämiezeit

Die 20 Patienten, die eine Lebendnierenspende erhielten, wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Aus der Ergebnisübersicht lässt sich ablesen, dass die Spenderorgane von DSA-Patienten eine um 22 Minuten längere kalte Ischämiezeit aufwiesen als jene von Non-DSA-Patienten (Tab. 14). Im Mann-Whitney-U-Test fand sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (Tab. 15). Dieses Ergebnis gibt der Box Plot in der Abbildung 19 grafisch wieder.

Test Statistics ^a	
	CIT in Min.
Mann-Whitney U	2796,000
Wilcoxon W	16162,000
Z	-,184
Asymp. Sig. (2-tailed)	,854

a. Grouping Variable: Non DSA / DSA

Tabelle 15: Testauswertung kalte Ischämiezeit

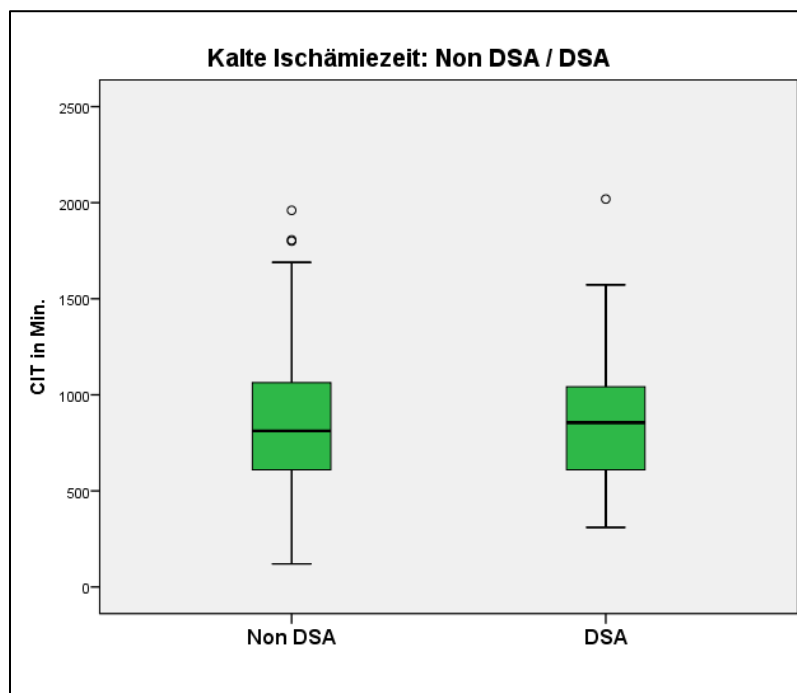


Abbildung 18: Kalte Ischämiezeit

4.5.6. Lebendnierenspende

Lebendnierenspenden haben gegenüber der postmortalen Nierenspende relevante Vorteile. Der bedeutendste ist hierbei neben der Möglichkeit zur Planung eines elektiven Eingriffes die deutlich kürzere kalte Ischämiezeit. Vergleicht man die CIT von Lebendnierenspenden mit der Gruppe der nicht Lebendspenden so fanden sich signifikante Unterschiede. Es ergab sich eine mediane CIT von 135 Min. für LRD, hingegen eine CIT von 817 Min. für nicht LRD ($p=0,000$) (hierzu siehe Anhang).

Im Weiteren betrachteten wir die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von DSA für diese beiden Gruppen (Tab. 16).

Kreuztabelle LRD*Non DSA / DSA

			DSA		Gesamtsumme
			Nein	Ja	
LRD	Nein	Anzahl	163	35	198
		% in LRD	82,3%	17,7%	100,0%
	ja	Anzahl	18	2	20
		% in LRD	90,0%	10,0%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	181	37	218
		% in LRD	83,0%	17,0%	100,0%

Tabelle 16: Lebendnierenspende

Damit waren bei 10% der Patienten nach Lebendnierenspende Donor-spezifische Antikörper nachweisbar, wohingegen nicht LRD-Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von knapp 18% DSA entwickelten. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Tab. 17).

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,760 ^a	1	,383	,539	,303
Continuity Correction ^b	,313	1	,576		
Likelihood Ratio	,856	1	,355		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,756	1	,385		
N of Valid Cases	218				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,39.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabelle 17: Testauswertung Lebendnierenspende

4.6. Posttransplantationsmonitoring

4.6.1. Nierenfunktion

4.6.1.1. Retentionsparameter

4.6.1.1.1. Kreatinin

Das Monitoring der Nierenfunktion erfolgt im Wesentlichen über die Retentionsparameter. In diesem Zusammenhang mussten zuvor einige Überlegungen angestellt werden, um eine valide Aussage bezüglich eines vergleichbaren durchschnittlichen Kreatininwertes in beiden Gruppen treffen zu können.

Ein alleiniger Vergleich des durchschnittlichen Kreatininwertes für die Non-DSA- und DSA-Gruppe konnte aus Plausibilitätsgründen nicht durchgeführt werden. Es war notwendig, Patienten, welche erneut dialysepflichtig wurden, sowie verstorbene Patienten und auch Patienten, bei denen eine Transplantentfernung erforderlich wurde, aus der Analyse zu nehmen.

Geht man von bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen und von den Ergebnissen dieser Arbeit aus, so wird unter diesen Voraussetzungen die DSA-Gruppe stärker schrumpfen als die Non-DSA-Gruppe. Hierbei verliert die DSA-Gruppe jene Patienten mit schlechter Funktion und das Kriterium „gute Transplantatfunktion“ ist damit relativ gesehen überrepräsentiert. Wir messen dieser Auswertung eine besondere Bedeutung bei.

Eine vergleichbare Ausgangssituation bezüglich der renalen Ausscheidungsfunktion nach dem 1. Jahr lässt sich schaffen, in dem man aus dem Gesamtkollektiv jene Patienten entfernt, welche zu diesem Zeitpunkt keine suffiziente Organfunktion mehr zeigten. Hierunter fallen verstorbene, nephrektomierte und dialysepflichtige Patienten sowie Patienten, welche ein Kreatinin >3 mg/dl 12 Monate post NTx zeigten. Legt man diese Kriterien zugrunde, so verkleinert sich die Gruppe der DSA-Patienten um fast 30% von 37 auf 26 Patienten. Die Gruppe der Non-DSA Patienten nimmt hingegen um ca. 12% von initial 181 auf 159 Patienten ab (Tab. 18).

Verglichen werden für beide Gruppen nur jene Patienten, welche nach einem Jahr eine stabile Transplantatfunktion aufwiesen. Trotz dieser Selektion konnte für die DSA-Gruppe ein signifikant schlechteres Kreatinin festgehalten werden (Tab. 19).

Serum Kreatinin nach 12 Monaten

Non DSA / DSA	N	Median	Mean	Minimum	Maximum	Variance	Std. Deviation
Non DSA	159	1,5400	1,6259	,65	2,96	,329	,57379
DSA	26	1,7000	1,8173	,85	2,92	,251	,50092
Total	185	1,6000	1,6526	,65	2,96	,321	,56684

Tabelle 18: Kreatinin nach 12 Monaten

Test Statistics^a

	Serum Kreatinin nach 12 Monaten
Mann-Whitney U	1555,000
Wilcoxon W	14435,000
Z	-2,062
Asymp. Sig. (2-tailed)	,039

a. Grouping Variable: Non DSA / DSA

Tabelle 19: Testauswertung Kreatinin nach 12 Monaten

Aus Abbildung 20 lässt sich ablesen, dass DSA Patienten nach 12 Monaten ein signifikant schlechteres Kreatinin aufwiesen als Patienten ohne spezifische Antikörper.

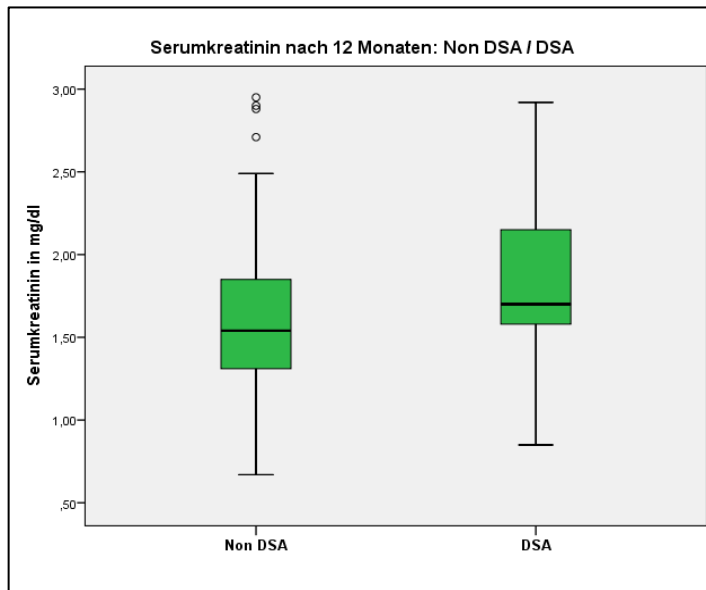


Abbildung 19: Serumkreatinin 12 Monate post NTx

Eine ergänzende Möglichkeit, die Nierenfunktion eines Transplantates zu beurteilen, versuchen wir im Weiteren unter dem Punkt „Transplantatfunktion“ darzustellen.

4.6.1.1.2. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Neben dem Kreatininwert hat sich in der Diagnostik der Nierenfunktion die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bewährt. Diese bezieht individuelle Unterschiede der zu untersuchenden Patienten mit ein.

Wir wählten für die Berechnung der GFR die Vier-Variablen-MDRD-Formel. Grundlage für die Erstellung der Formel bildete eine besonders umfangreiche Studie mit über 1600 Probanden, welche Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung untersuchte. [52] Neben dem Serumkreatininspiegel fließen die Hautfarbe, das Geschlecht sowie das Alter der Patienten in die Berechnung mit ein. Tabelle 20 zeigt die GFR ein Jahr nach Transplantation.

Bericht

GFR in ml/min/1,73m² 1 Jahr nach NTx

Non DSA / DSA	H	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
Non DAS	159	47,7684	45,0100	22,42	108,64	254,330	15,94774
DSA	26	40,3254	36,6450	21,04	70,07	144,411	12,01713
Gesamtsumme	185	46,7224	44,2100	21,04	108,64	244,741	15,64421

Tabelle 20: GFR 1 Jahr nach NTx

Im Median hatten Patienten mit nachweisbaren DSA ein Jahr post NTx eine GFR von 36 ml/min, wohingegen Non-DSA Patienten eine mediane GFR von 45 ml/min aufwiesen (Abb. 21).

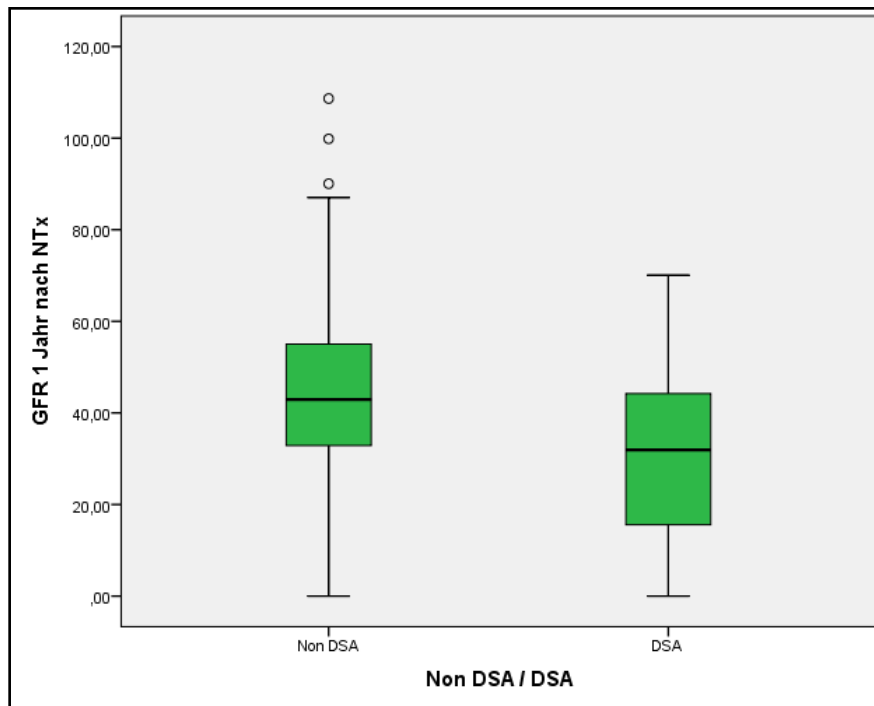


Abbildung 20: GFR 1 Jahr nach NTx

DSA-Patienten hatten somit eine signifikant schlechtere GFR als Patienten ohne diese Antikörper (Tab. 21).

Teststatistiken ^a	
	GFR 1 J.
Mann-Whitney-U-Test	1483,500
Wilcoxon-W	1834,500
U	-2,305
Asymp. Sig. (2-seitig)	,021

a. Gruppierungsvariable: Non DSA / DSA

Tabelle 21: Testauswertung GFR 1 Jahr nach NTx

4.6.1.2. Dialysepflichtigkeit

Die grundlegende Zielsetzung der Nierentransplantation ist der Ersatz der funktionsuntüchtigen Organe durch ein Spenderorgan, welches diese Funktion suffizient ersetzt. Das entscheidende Kriterium für den langfristigen Erfolg einer Nierentransplantation ist die dialysefreie Zeitspanne nach NTx.

Nachfolgend betrachteten wir für die beiden Gruppen die Anzahl an Patienten, die zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten erneut dialysepflichtig wurden.

Nach dem 1. Monat waren in der Non-DSA-Gruppe 4 Patienten dialysepflichtig geworden.

Vergleicht man diese Zahlen mit der DSA-Gruppe, so waren dort 5 Patienten erneut dialysepflichtig (Tab. 22).

Non DSA / DSA * Dialyse nach 1. Monat ja / nein-Crosstabulation

			Dialysepflichtig bis zum 1. Monat		Total
			nein	ja	
Non DSA / DSA	Non	Count	177	4	181
	DSA	& within Non DSA	97,8%	2,2%	100%
		% of Total	81,2%	1,8%	83,0%
	DSA	Count	32	5	37
		% within DSA	86,5%	13,5%	100%
		% of Total	14,7%	2,3%	17,0%
Total		Count	209	9	218
		% of Total	95,9%	4,1%	100,0%

Tabelle 22: Dialysepflichtigkeit im 1. Monat

Testet man diesen Zusammenhang mittels Chi-Quadrat-Test, zeigt sich bereits im 1. Monat eine signifikant erhöhte Anzahl an dialysepflichtigen Patienten innerhalb der DSA-Gruppe (hierzu siehe Anhang).

12 Monate post NTx ist der Zusammenhang zwischen DSA Auftreten und Eintritt einer Dialysepflichtigkeit noch stärker ausgeprägt (Abb. 21 und 22). In der DSA-Gruppe waren nach einem Jahr 24,3% der Patienten dialysepflichtig, während es in der Non-DSA Gruppe 3,9% waren (hierzu siehe Anhang). Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant (Tabelle 23).

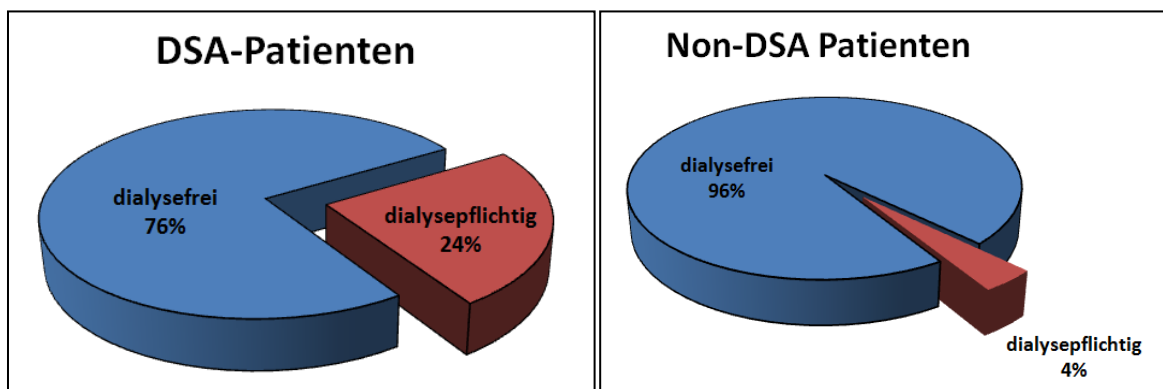


Abbildung 21: Dialysepflichtig nach 1. Jahr DSA

Abbildung 22: Dialysepflichtig nach 1. Jahr Non-DSA

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	18,493 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	15,651	1	,000		
Likelihood Ratio	13,838	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	18,406	1	,000		
N of Valid Cases	215				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,75.

b. Computed only for a 2x2 table

Tabelle 23: Testauswertung Dialysepflicht 12 Monate post NTx

4.6.1.3. Transplantatfunktion

Eine ebenso wichtige Rolle für die Abschätzung des Erfolges eines Organersatzes spielt die Analyse der Transplantatfunktion an Hand typischer Funktionsparameter. Die Einstufung einer suffizienten Organfunktion nach einem Jahr erhielten Patienten, die nach dem 1. Jahr post NTx nicht verstorben waren, nicht nephrektomiert wurden und Patienten, welche ein Kreatinin von < 3 mg/dl aufwiesen (Tab. 24).

Non DSA / DSA * stabile NTx Funktion nach 12 Monaten ja / nein - Crosstabulation

			Stabile Transplantatfunktion nach 12 Monaten.		Total
			nein	ja	
Non DSA / DSA	Non	Count	22	159	181
	DSA	% within Non DSA	12,2%	87,8%	100,0%
		% of Total	10,1%	72,9%	83,0%
	DSA	Count	11	26	37
		% within DSA	29,7%	70,3%	100,0%
		% of Total	5,1%	11,9%	17,0%
Total		Count	33	185	218
		% within Non DSA, DSA	15,1%	84,9%	100,0%
		% of Total	14,7%	85,3%	100,0%

Tabelle 24: Stabile Transplantatfunktion nach 12 Monaten

Der prozentuale Anteil von Patienten mit stabiler Transplantatfunktion nach dem 1. Jahr ist in der Non-DSA-Gruppe mit 88% deutlich höher als derjenige in der DSA-Gruppe, in welcher die Patienten nur zu 70% eine suffiziente renale Funktion aufwiesen (Abb. 23). Dieser Unterschied erreicht statistische Signifikanz (hierzu siehe Anhang).

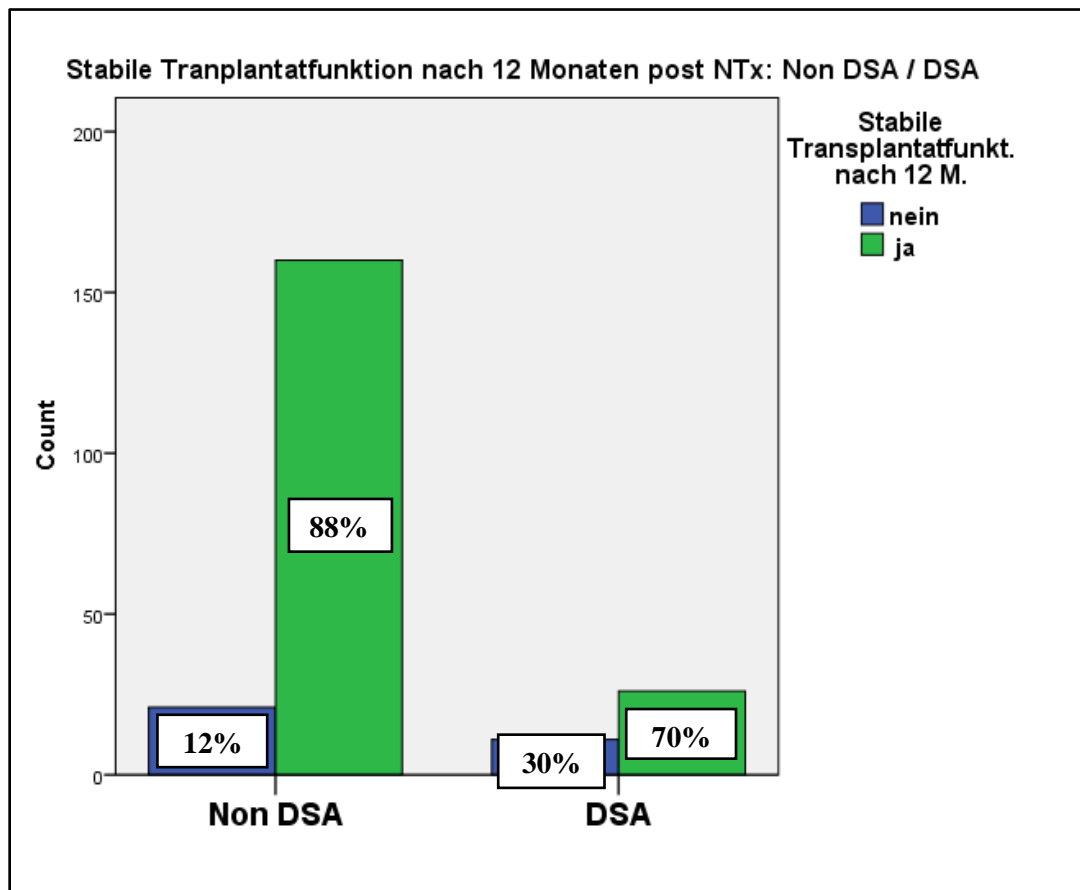


Abbildung 23: Stabile Transplantatfunktion nach 12 Monaten

4.6.1.4. Abstoßung

Eine Abstoßungsreaktion des Spenderorganes stellt eine ernsthafte Gefahr für Organfunktion und Transplantatüberleben dar. Dieser Tatsache soll in der nun folgenden ausführlichen Analyse Rechnung getragen werden.

Tabelle 25 zeigt die Gesamtanzahl der detektierten Abstoßungen innerhalb eines Jahres.

	Anzahl der histologisch gesicherten Abstoßungen innerhalb des 1. Jahres post NTx	betroffen waren
Non DSA	28	25 Patienten
DSA	21	19 Patienten
Gesamt	49	44 Patienten

Tabelle 25: Gesamtanzahl Abstoßungen

Die genaue Analyse der Abstoßungstypen unter DSA-Patienten ergab nachfolgendes Bild.

	DSA Patienten	Abstoßungstyp	Abstoßungstyp	Zelluläre Abstoßungstypen				
	Anzahl Abstoßungen	C4d pos.	T-Zell-vermittelt	Typ I A	Typ I B	Typ II A	Typ II B	Borderline
1. Monat	9	3	8	2	0	2	1	3
2.-3. Monat	6	1	6	0	0	0	1	5
4.-6. Monat	3	1	3	2	0	0	0	1
7. Monat -1 Jahr	3	1	2	1	1	0	0	0
innerhalb des 1. Jahres	21	6	19	5	1	2	2	9

Tabelle 26: Abstoßungstypen

Für einige Patienten wurden zeitgleich C4d-positive sowie zelluläre Abstoßungen detektiert. Das Auftreten einer Abstoßung war im 1. Monat mit deutlichem Abstand am häufigsten und nahm im weiteren Verlauf auch in der Betrachtung je Monat kontinuierlich ab. Analysiert man das gesamte Jahr, so konnten 6 C4d-positive Abstoßungen identifiziert werden, sodass diese zweifelsfrei einer antikörpervermittelten humoralen Abstoßung zuzuordnen waren.

In 19 Fällen wurde die Abstoßung als T-Zell vermittelt klassifiziert, wobei hierunter die Borderline-Abstoßung mit insgesamt neun registrierten Fällen vor der Typ I A Abstoßung mit fünfmaligem Auftreten die größte Gruppe stellte.

Betrachtet man die Anzahl der Patienten, welche bereits im 1. Monat post transplantationem eine Abstoßung erlitten, erhält man Kreuztabelle 27.

Non DSA / DSA * Abstoßung 1. Monat - Crosstabulation					
			Abstoßung 1.M.		Total
			nein	ja	
Non DSA / DSA	Non	Count	167	14	181
	DSA	% within Non DSA	92,3%	7,7%	100,0%
		% of Total	76,6%	6,4%	83,0%
	DSA	Count	28	9	37
		% within DSA	75,7%	24,3%	100,0%
		% of Total	12,8%	4,1%	17,0%
Total		Count	195	23	218
		% within Non DSA, DSA	89,4%	10,6%	100,0%
		% of Total	89,4%	10,6%	100,0%

Tabelle 27: Abstoßung 1. Monat

Die anschließende Testung dieses Zusammenhanges mittels Chi-Quadrat Test liefert bereits für den 1. Monat nach NTx eine signifikant erhöhte Rate an Abstoßungen in der DSA-Gruppe (hierzu siehe Anhang).

Analysiert man diese Frage für das Ende des Beobachtungszeitraumes 12 Monate nach Transplantation, so nimmt die Abstoßungsrate in der DSA-Gruppe noch einmal erheblich zu (Tab. 28).

Non DSA / DSA * Abstoßung ja / nein - Crosstabulation					
			Abstoßung im 1. Jahr		Total
			nein	ja	
Non DSA / DSA	Non DSA	Count	156	25	181
		% within Non DSA	86,2%	13,8%	100,0%
		% of Total	71,6%	11,5%	83,0%
	DSA	Count	18	19	37
		% within DSA	48,6%	51,4%	100,0%
		% of Total	8,3%	8,7%	17,0%
Total	Count		174	44	218
	% within Non DSA, DSA		79,8%	20,2%	100,0%
	% of Total		79,8%	20,2%	100,0%

Tabelle 28: Abstoßungen innerhalb des Beobachtungszeitraumes

Während in der Non-DSA-Gruppe bei jedem 7. Patient eine Abstoßung diagnostiziert wurde, war in der DSA-Gruppe bei jedem zweiten Patienten eine Abstoßung feststellbar (Abbildung 24 und 25).

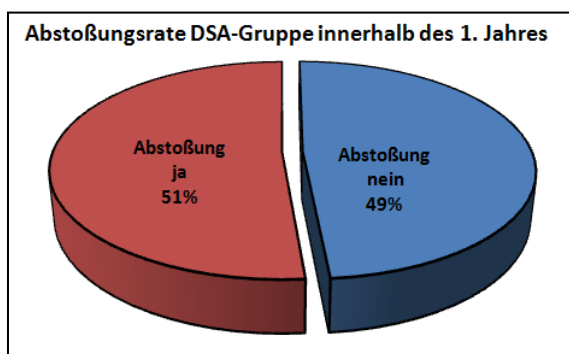


Abbildung 24: Abstoßungsrate DSA-Gruppe

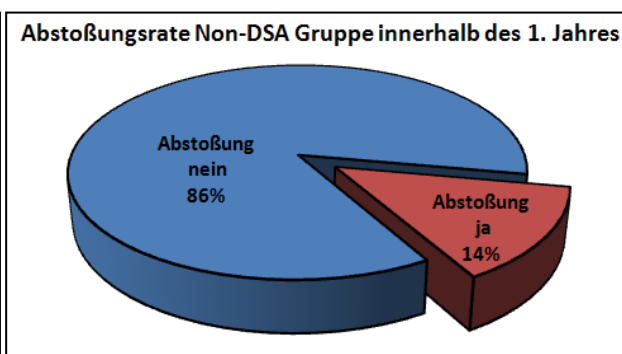


Abbildung 25: Abstoßungsrate Non-DSA-Gruppe

Prüft man dieses Verteilungsschema mittels Chi-Quadrat-Test, erhält man einen p-Wert von 0,000 und damit eine hochsignifikant erhöhte Rate an Abstoßungen unter DSA-Patienten. Eine Abstoßungsanalyse lässt sich auch für die spezifischen DSA-Klassen durchführen. Analysiert man, ob eine Abstoßung innerhalb des 1. Jahres bei Patienten mit DSA der Klasse I, der Klasse II bzw. der Kombination aus Klasse I und II signifikant häufiger auftritt, so zeigen sich hier keine relevanten Unterschiede (hierzu siehe Anhang).

Von 8 Patienten, die ausschließlich Klasse I Antikörper aufwiesen, erlitten 62,5% eine Abstoßung innerhalb des 1. Jahres. Klasse II DSA wiesen 25 Patienten innerhalb von 12 Monaten nach NTx auf, hiervon erlitten 44% eine Abstoßung. Bei 4 Patienten konnten sowohl Klasse I als auch Klasse II DSA detektiert werden, wobei unter ihnen 75% eine Abstoßung zeigten.

4.6.1.5. Lymphozele

Eine nicht seltene Komplikation im Anschluss an eine Nierentransplantation ist die Ansammlung von Lymphsekret in unmittelbarer Nähe zum transplantierten Organ.

Wir gingen diesbezüglich der Frage nach, ob Patienten mit Lymphozelen eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung von DSA hatten als Patienten die keine Lymphozelen aufwiesen (Tab. 29).

Non DSA / DSA * Lymphozele - Crosstabulation

			Lymphozele		Total
			nein	ja	
Non DSA / DSA	Non DSA	Count	158	23	181
		% within Non DSA	87,3%	12,7%	100,0%
		% of Total	72,5%	10,6%	83,0%
	DSA	Count	27	10	37
		% within DSA	73,0%	27,0%	100,0%
		% of Total	12,4%	4,6%	17,0%
Total	Count	185	33	218	
	% within Non DSA, DSA	84,9%	15,1%	100,0%	
	% of Total	84,9%	15,1%	100,0%	

Tabelle 29: Lymphozele

Es zeigt sich abgeleitet aus obiger Tabelle, dass Patienten mit Lymphozelen ein doppelt so hohes Risiko für das Entstehen von DSA hatten als Patienten ohne Lymphozelen.

Diese Beobachtung stützt auch die statistische Prüfung, welche mit einem p-Wert von 0,027 den Zusammenhang bestätigt (hierzu siehe Anhang).

4.6.1.6. Nephrektomie

Das Worst-Case-Szenario jeder durchgeführten Nierentransplantation ist zweifelsfrei eine aus medizinischer Sicht indizierte Entfernung des transplantierten Organs. An dieser Stelle erschien es uns von ganz besonderem Interesse die Anzahl an absoluten Organverlusten für jede der beiden Gruppen darzustellen und miteinander zu vergleichen (Tab. 30).

Non DSA / DSA * Nephrektomie im 1. Jahr post NTx - Crosstabulation					
			Nephrektomie im 1. Jahr		Total
			nein	ja	
Non DSA / DSA	Non DSA	Count	178	3	181
		% within Non DSA	98,3%	1,7%	100,0%
		% of Total	81,7%	1,4%	83,0%
	DSA	Count	31	6	37
		% within DSA	83,8%	16,2%	100,0%
		% of Total	14,2%	2,8%	17,0%
	Total	Count	209	9	218
		% within Non DSA, DSA	95,9%	4,1%	100,0%
		% of Total	95,9%	4,1%	100,0%

Tabelle 30: Nephrektomie

Aus obiger Aufstellung lässt sich ablesen, dass die Nephrektomierate unter DSA-Patienten im 1. Jahr nach NTx fast um das Zehnfache gegenüber jener der Non-DSA-Gruppe erhöht ist. Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant. Der Chi-Quadrat-Test auf Grundlage obiger Tabelle zeigt einen p-Wert von 0,000 und damit ein stark erhöhtes Risiko für DSA-Patienten, eine Nephrektomie innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation zu erhalten (hierzu siehe Anhang).

4.6.2. Infektanalyse

Ein Ziel dieser Arbeit war es nach Einflussfaktoren für das Auftreten von Donor-spezifischen Antikörpern zu suchen. Hierfür untersuchten wir den Infektstatus der transplantierten Patienten für HW-, BK- und CMV-Infektion im Serum bzw. im Urin jeweils zu den vier Beobachtungszeitpunkten und korrelierten diese Daten mit einem etwaigen zeitgleichen Neuauftreten von spezifischen Antikörpern. Abweichungen zur zuvor geschilderten Patientenanzahl können dadurch zustanden kommen, dass nur vollständige Datensätze in die Auswertung aufgenommen wurden.

4.6.2.1. Harnwegsinfekt

Im Folgenden analysierten wir das Auftreten von Harnwegsinfekten jeweils zu den vier Beobachtungszeitpunkten und setzten es in Bezug zum Neuauftreten von DSA (Tab. 31).

DSA 1.M. * HWI 1.M. Crosstabulation					
			HWI 1.M.		Total
			nein	ja	
DSA Neuauftreten 1.M.	nein	Count	97	107	204
		% within DSA 1.M.	47,5%	52,5%	100,0%
	ja	Count	4	6	10
		% within DSA 1.M.	40,0%	60,0%	100,0%
Total	Count		101	113	214
	% within DSA 1.M.		47,2%	52,8%	100,0%

Tabelle 31: Harnwegsinfekt 1. Monat

Aus obiger Tabelle lässt sich ablesen, dass 60% der DSA-Patienten im 1. Monat an einem durch Urinstix nachgewiesenen Harnwegsinfekt litten. Patienten die keine DSA aufwiesen hatten in 52% der Fälle einen HWI. In der DSA-Gruppe erlitten folglich mehr Patienten einen Harnwegsinfekt als in der Non-DSA-Gruppe. Überprüft man diesen Zusammenhang mittels Chi-Quadrat-Test, so erhält man einen p-Wert von 0,641 und somit keine statistische Signifikanz für den 1. Monat (hierzu siehe Anhang). Diese Auswertung wiederholten wir für den 3., 6. und 12. Monat und erhielten hierfür folgende Ergebnisse:

- 3. Monat: 20% der Patienten mit neu detektierten DSA im 3. Monat hatten einen HWI
46% der Patienten ohne Neuauftreten von DSA im 3. Monat hatten einen HWI
→ $p = 0,377$

- 6. Monat: 41,7% der Patienten mit neu detektierten DSA im 6. Monat hatten einen HWI
41,6% der Patienten ohne Neuauftreten von DSA im 6. Monat hatten einen HWI
→ $p = 0,998$
- 12. Monat: 17% der Patienten mit neu detektierten DSA im 12. Monat hatten einen HWI
35% der Patienten ohne Neuauftreten von DSA im 12. Monat hatten einen HWI
→ $p = 0,666$

Zusammenfassend ist festzustellen, dass zu keinem der vier Zeitpunkte ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Harnwegsinfekt und Entstehung von DSA zu identifizieren war (hierzu siehe Anhang). Die Häufigkeit von HWI war sogar in der Gruppe der Pat. ohne DSA höher.

4.6.2.2. BK-Infekt

Analog zum Testverfahren, welches schon für die Auswertung der Harnwegsinfekte zum Einsatz kam, verfahren wir mit der Analyse der Daten zum BK-Infekt. Als BK-Infektion wurde der Nachweis von BK-Viren im Urin oder Serum gewertet. BK-Infektionen sind nachgewiesenermaßen für ein schlechteres graft survival verantwortlich. [53]

Unklar ist jedoch bisher der Einfluss auf die Entstehung von DSA, weshalb wir auch diesen möglichen Einflussfaktor untersuchten.

Hierbei erhielten wir die nachfolgend zusammengefassten Ergebnisse:

- 1. Monat: 29% der Patienten mit neu detektierten DSA im 1. Monat hatten einen BK-Infekt
10% der Patienten ohne Neuauftreten von DSA im 1. Monat hatten einen BK-Infekt → $p = 0,121$
- 3. Monat: 50% der Patienten mit neu detektierten DSA im 3. Monat hatten einen BK-Infekt
17% der Patienten ohne Neuauftreten von DSA im 3. Monat hatten einen BK-Infekt → $p = 0,324$
- 6. Monat: 8% der Patienten mit neu detektierten DSA im 6. Monat hatten einen BK-Infekt
13% der Patienten ohne Neuauftreten von DSA im 6. Monat hatten einen BK-Infekt → $p = 0,615$
- 12. Monat: 25% der Patienten mit neu detektierten DSA im 12. Monat hatten einen BK-Infekt
6% der Patienten ohne Neuauftreten von DSA im 12. Monat hatten einen BK-Infekt → $p = 0,252$

Betrachtet man zusammenfassend alle vier Tests zum BK-Virus, zeigt sich bis auf einen Zeitpunkt stets ein erhöhter Anteil von BK-Infekten in der DSA-Gruppe. Statistisch ist

allerdings zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Zusammenhang zwischen BK-Infekt und Auftreten von Donor-spezifischen Antikörpern festzustellen (hierzu siehe Anhang).

4.6.2.3. CMV-Infekt

Zu den beiden obigen Auswertungen für Harnwegs- und BK-Infekte führten wir eine Auswertung zur Korrelation bezüglich des zeitgleichen Auftretens von DSA und CMV-Infektionen nachgewiesen im Serum für die vier Beobachtungsstichtage durch.

DSA 1.M. * CMV 1.M. Crosstabulation					
			CMV 1.M.		Total
			nein	ja	
DSA 1.M.	nein	Count	184	19	203
		% within DSA 1.M.	90,6%	9,4%	100,0%
	ja	Count	8	2	10
		% within DSA 1.M.	80,0%	20,0%	100,0%
Total		Count	192	21	213
		% within DSA 1.M.	90,1%	9,9%	100,0%

Tabelle 32: CMV Infekt 1. Monat

Für den 1. Monat lässt sich zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einen CMV-Infekt zu erleiden innerhalb der Gruppe mit neuauftretenden spezifischen Antikörpern doppelt so hoch ist, als in der Gruppe ohne spezifische Antikörper (Tab. 32). Der Unterschied erreicht jedoch im Chi-Quadrat-Test mit einem p-Wert von 0,271 keine statistische Signifikanz (hierzu siehe Anhang). Für die restliche Beobachtungsspanne ergaben sich die folgenden Aussagen:

- 3. Monat: 7% der Pat. mit neu detektierten DSA im 3. Monat hatten einen CMV-Infekt
17% der Patienten ohne Neuauftreten von DSA im 3. Monat hatten einen CMV-Infekt → $p = 0,394$
- 6. Monat: 8% der Pat. mit neu detektierten DSA im 6. Monat hatten einen CMV-Infekt
7% der Patienten ohne Neuauftreten von DSA im 6. Monat hatten einen CMV-Infekt → $p = 1,000$
- 12. Monat: 0% der Pat. mit neu detektierten DSA im 12. Monat hatten einen CMV-Infekt
2,6% der Patienten ohne Neuauftreten von DSA im 12. Monat hatten einen CMV-Infekt → $p = 1,000$

Zusammenfassend lässt sich deshalb festhalten, dass zu keinem Zeitpunkt ein nachweisbarer Zusammenhang von DSA-Auftreten und CMV-Infektion erkennbar war.

4.6.2.4. Kumulierte Infektanalyse

Einen weiteren Ansatzpunkt für eine mögliche Identifikation eines Zusammenhangs zwischen Infekt und DSA-Auftreten bietet eine kumulative Betrachtung der Einzelinfekte zum Ende der Beobachtungszeit.

Da nur Patienten mit lückenlos zu allen vier Beobachtungszeitpunkten dokumentiertem Infektstatus in die Auswertung inkludiert werden konnten, reduzierte sich die Zahl der Beobachtungen um unvollständige Datensätze.

In der nun folgenden Auswertung verglichen wir die summierte mediane Infektanzahl aller drei Infekttypen von DSA-Gruppe und Non-DSA Gruppe zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Die nachfolgende Aufstellung (Tab. 33-35) beschreibt, die Infektanzahl im ersten Jahr anhand verschiedener Maßzahlen im Gruppenvergleich:

Anzahl HW-Infekte 1. Jahr

Non DSA / DSA	N	Median	Mean	Minimum	Maximum	Std. Deviation	Variance
Non DSA	164	2,00	1,73	0	4	1,362	1,854
DSA	29	2,00	1,93	0	4	1,307	1,709
Total	193	2,00	1,76	0	4	1,352	1,828

Tabelle 33: Harnwegsinfekt 1. Jahr

Anzahl BK-Infekte 1. Jahr

Non DSA / DSA	N	Median	Mean	Minimum	Maximum	Std. Deviation	Variance
Non DSA	99	,00	,40	0	4	,880	,774
DSA	18	,00	,67	0	4	1,283	1,647
Total	117	,00	,44	0	4	,951	,904

Tabelle 34: BK-Infekt 1. Jahr

Anzahl CMV-Infekte 1. Jahr

Non DSA / DSA	N	Median	Mean	Minimum	Maximum	Std. Deviation	Variance
Non DSA	166	,00	,27	0	3	,644	,414
DSA	28	,00	,21	0	2	,568	,323
Total	194	,00	,26	0	3	,632	,400

Tabelle 35: CMV-Infekt 1. Jahr

Es fällt auf, dass der Median für beide Gruppen und alle drei Infekttypen ein identisches Ergebnis liefert.

Die nun folgende Tabelle zeigt das Ergebnis der Einzelauswertungen mittels Mann-Whitney-U-Test:

Test Statistics ^a			
	Anzahl HW- Infekte 1. Jahr	Anzahl BK- Infekte 1. Jahr	Anzahl CMV- Infekte 1. Jahr
Mann-Whitney U	2167,500	820,500	2252,000
Wilcoxon W	15697,500	5770,500	2658,000
Z	-,777	-,733	-,401
Asymp. Sig. (2-tailed)	,437	,464	,689

a. Grouping Variable: Non DSA / DSA

Tabelle 36: Testauswertung Infektanalyse

Für das Testergebnis des BK-Infektstatus ist zu beachten, dass eine reduzierte Fallzahl in die Interpretation der Auswertung mit einbezogen werden muss. Nichts desto trotz ließ sich anhand der vorliegenden Daten weder für HW-, BK- noch für CMV- Infekte eine relevante Überrepräsentation in der DSA Gruppe nachweisen.

4.7. Initiale Immunsuppression

Die Immunsuppression nach Nierentransplantation ist für den Schutz des Organs vor Abstoßung und Funktionsverlust von entscheidender Bedeutung. Im Sinne der Detektion von Risikofaktoren für das Auftreten von Donor-spezifischen Antikörpern war es für uns von großem Interesse, die zum Einsatz gekommenen Immunsuppressionsschemata einer genaueren Analyse zu unterziehen.

Generell wurden nierentransplantierte Patienten im ZK Augsburg nach drei verschiedenen Immunsuppressionsschemata behandelt:

Protokoll I: normales/niedriges immunologisches Risiko.....PRA < 10%

→ Immunsuppressionsschema: Steroide, MMF, Basiliximab, CyA

Protokoll II: erhöhtes immunologisches Risiko.....PRA 10 – 30%

→ Immunsuppressionsschema: Steroide, MMF, Basiliximab, Tac

Protokoll III: hohes immunologisches Risiko.....PRA > 30%

→ Immunsuppressionsschema: Steroide, MMF, Thymoglobulin, Tac

Von insgesamt 218 Nierentransplantierten erhielten 193 Patienten eine immunsuppressive Therapie nach diesen Schemata. 25 Patienten mussten aufgrund von Abweichungen aus der Analyse genommen werden.

Tabelle 37 zeigt die Verteilung der Immunsuppressionsschemata und das Auftreten von DSA innerhalb der einzelnen Regime.

Kreuztabelle Immunsuppression_nach_Protokoll*Non DSA / DSA					
			Non DSA / DSA		Gesamtsumme
			Non DSA	DSA	
Immunsuppression_nach_Protokoll	I	Anzahl	80 _a	19 _a	99
		% in Immunsuppression_nach_Protokoll	80,8%	19,2%	100,0%
	II	Anzahl	67 _a	10 _a	77
		% in Immunsuppression_nach_Protokoll	87,0%	13,0%	100,0%
	III	Anzahl	11 _a	6 _a	17
		% in Immunsuppression_nach_Protokoll	64,7%	35,3%	100,0%
Gesamtsumme	Anzahl	158	35	193	
	% in Immunsuppression_nach_Protokoll	81,9%	18,1%	100,0%	

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt ein Subset von Non DSA / DSA Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Tabelle 37: Initiale Immunsuppression

Protokoll I: 99 Patienten behandelt, 19,2% entwickelten DSA

Protokoll II: 77 Patienten behandelt, 13,0% entwickelten DSA

Protokoll III: 17 Patienten behandelt, 35,3% entwickelten DSA

Unterzieht man diese Daten einem Chi-Quadrat-Test, so erhält man hierzu für keines der dargestellten Schemata ein statistisch signifikantes Ergebnis (hierzu siehe Anhang). Mathematisch kann somit eine Risikoerhöhung des DSA-Auftretens für ein bestimmtes Protokoll nicht nachgewiesen werden.

Ein häufigeres Auftreten von DSA in der Gruppe der nicht vorimmunisierten Patienten im Vergleich zur Protokollgruppe 2 (erhöhtes immunologisches Risiko) soll in den folgenden Abschnitten interpretiert werden.

Die Abbildungen 26 - 28 zeigen das DSA Auftreten für die drei Immunsuppressionsschemata.

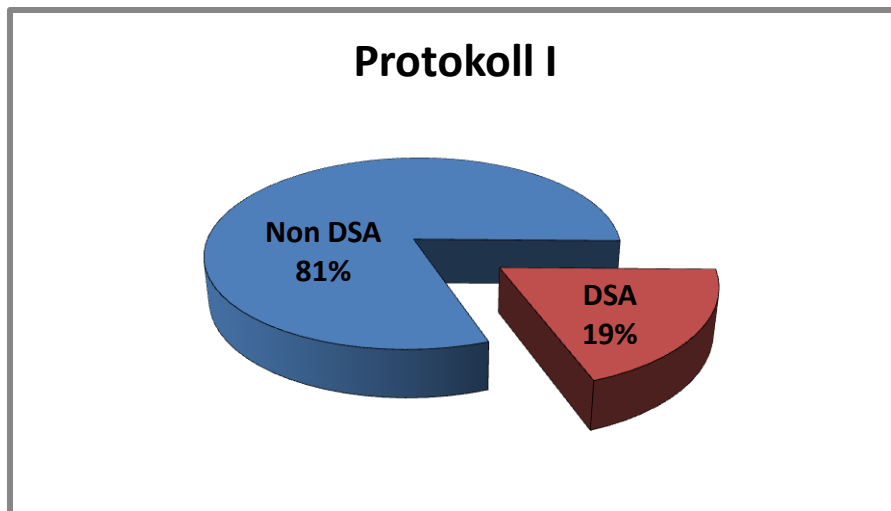


Abbildung 26: Immunsuppression Protokoll I

Immunsuppressionsschema I: Steroide, MMF, Basiliximab, CyA

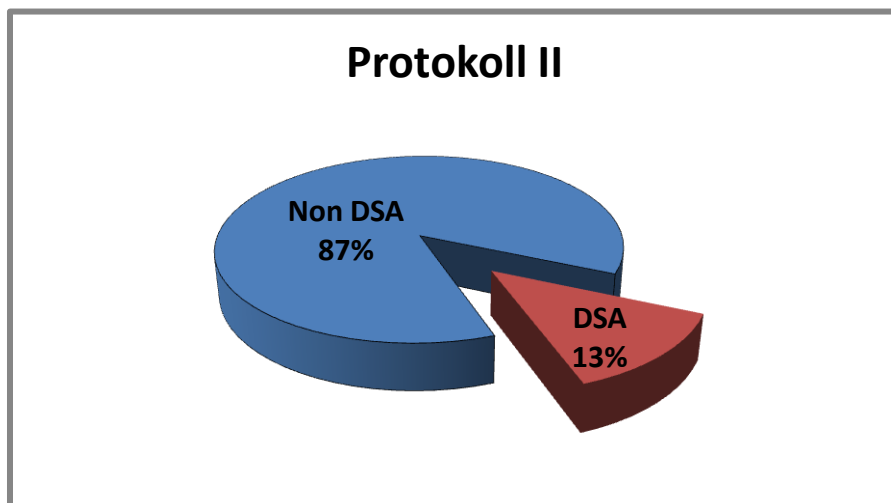


Abbildung 27: Immunsuppression Protokoll II

Immunsuppressionsschema II: Steroide, MMF, Basiliximab, Tac

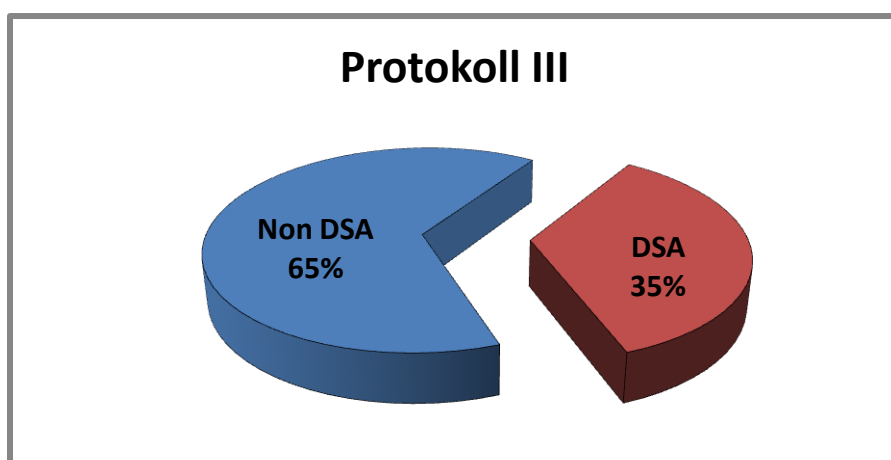


Abbildung 28: Immunsuppression Protokoll III

Immunsuppressionsschema III: Steroide, MMF, Thymoglobulin, Tac

4.8. Überleben

Inwieweit sich detektierbare spezifische gegen das Transplantat gerichtete Antikörper auf das Gesamtüberleben auswirken, soll nachfolgend analysiert werden (Tab. 38).

Non DSA / DSA * Tod im 1. Jahr post NTx - Crosstabulation					
			Tod im 1.J. post NTx		Total
			nein	ja	
Non DSA / DSA	Non	Count	177	4	181
	DSA	% within Non DSA	97,8%	2,2%	100,0%
		% of Total	81,2%	1,8%	83,0%
	DSA	Count	36	1	37
		% within DSA	97,3%	2,7%	100,0%
		% of Total	16,5%	0,5%	17,0%
Total		Count	213	5	218
		% within Non DSA, DSA	97,7%	2,3%	100,0%
		% of Total	97,7%	2,3%	100,0%

Tabelle 38: Überleben

Wie aus der obigen Tabelle abzulesen ist, verstarben innerhalb des ersten Jahres nach NTx vier Patienten der Non-DSA Gruppe und ein Patient der DSA-Gruppe. Dies entspricht nahezu einer identischen Verteilung innerhalb der beiden Gruppen. Eine erhöhte Letalitätsrate konnte für die DSA-Gruppe damit zumindest für das erste Jahr post transplantationem nicht nachgewiesen werden.

4.9. Einzelfallanalyse

Wie bereits dargestellt, wurde die Subgruppe der Patienten mit Nachweis von DSA und einer histologisch gesicherten Abstoßung in Einzelfallanalysen weiter aufgearbeitet. Eine weitere aussagekräftige statistische Auswertung erscheint bei einer Kollektivgröße von 19 Patienten nicht zielführend. Jedoch ist anzunehmen, dass sich gerade aus diesen Fällen ein Muster zur Entstehung von DSA nach NTx ableiten lässt.

Aus diesem Grund wurden alle Fälle im zeitlichen Verlauf auf mögliche Einflussgrößen und klinische Parameter untersucht und für den gesamten Zeitraum der Beobachtung in einer grafischen Darstellung für jeden Patienten zusammenfassend dargestellt.

Im Anschluss an die Einzelfallschilderung wurde eine zusammenfassende Beurteilung im Sinne der beobachteten Muster zur Entstehung von DSA durchgeführt.

4.9.1. Einzelfallanalyse Patient 1

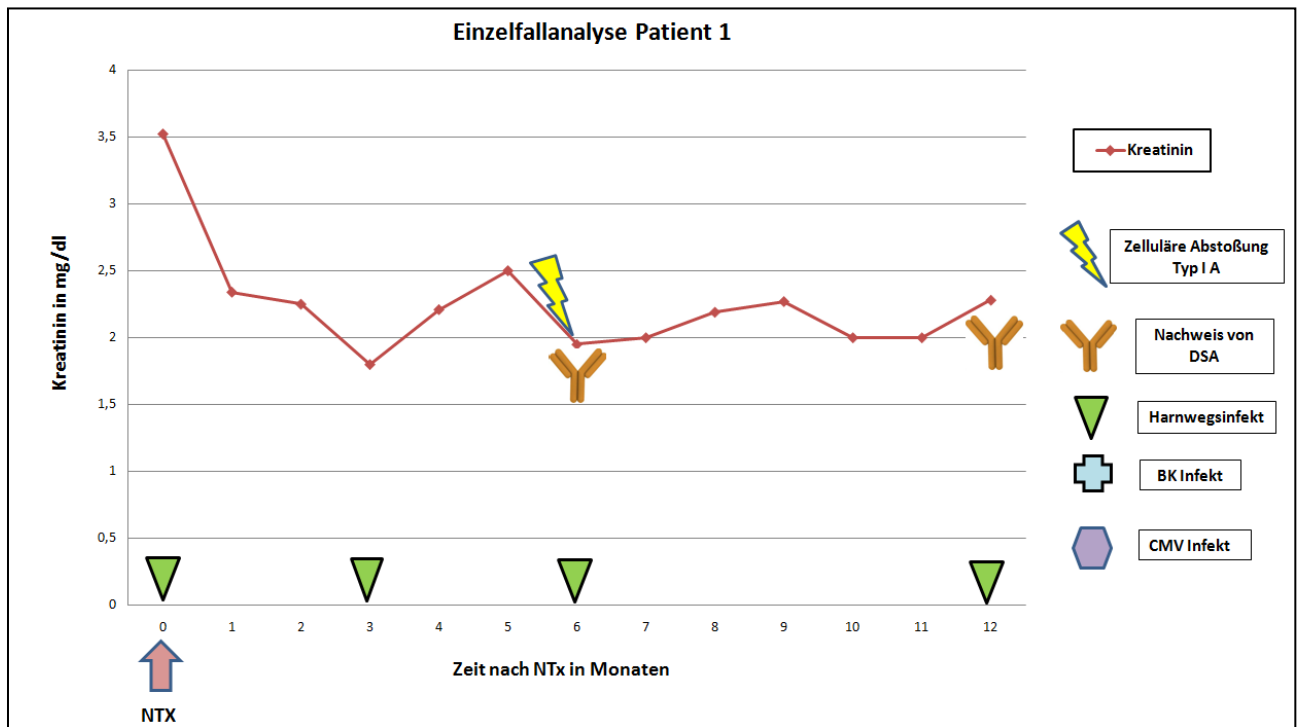


Abbildung 29: Einzelfallanalyse Patient 1

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 65 Jahre alte weibliche Patientin, Wartezeit 37 Monate, PRA 0%, Mismatch A 2, B 1, DR 1 (gesamt 4), allogene Ersttransplantation im Rahmen des European Senior Programs

OP-Daten:

Leichennierenspende, 73 jährige Spenderin, CIT 780 Min. (13 Std.), Operationsdauer 126 Min., initial suffiziente Ausscheidung

Initiale Immunsuppression:

MMF, Tacrolimus, Basiliximab und Steroide

DSA-Nachweis:

6. Monat - de novo Donor-spezifische Antikörper Klasse II, DQ 2

Abstoßungsreaktion:

5. Monat - zelluläre Abstoßungsreaktion Typ I A nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Die Patientin zeigte, bei fehlender Vorimmunisierung und akzeptablem Mismatch, initial eine gute Transplantatfunktion mit promptem Abfall der Retentionsparameter. 3 Monate post transplantationem lag das Kreatinin bei einem minimalen Wert von 1,75 mg/dl. Über das 1. Jahr nach NTx waren vermehrt rezidivierende Harnwegsinfekte mit ESBL-Keime aufgetreten.

Nach ca. 3 Monaten wurde die Immunsuppression aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden und wiederholt auftretenden Diarrhoen von Cell Cept auf Myfortic umgestellt. Hierunter besserten sich die Beschwerden allerdings nicht. Daraufhin wurde die MMF-Dosis deutlich reduziert. Zur gleichen Zeit wurden stark schwankende zum Teil deutlich erhöhte Tacrolimusspiegel registriert welche zeitweise die Reduktion der Tacrolimusdosis notwendig machten. Eine Steigerung des Kreatinin um ca. 1mg/dl nach zuvor stetigem Abfall lenkte den Verdacht auf eine schließlich histologisch gesicherte akute Abstoßungsreaktion, welche mit einer Cortisonstoßtherapie erfolgreich behandelt werden konnte.

Zusammenfassend muss wohl davon ausgegangen werden, dass der stark schwankende und stellenweise zu niedrige Tacrolimusspiegel sowie die Reduktion der MMF-Dosis bei anhaltenden GI-Beschwerden das Auftreten von DSA begünstigte und es im Zuge dessen letztendlich auch zu einer zellulären Abstoßung kam.

Kausalität:

Dosisadaptation und Reduktion bei stark schwankendem Tac-Spiegel + Reduktion MMF bei GI-Beschwerden → Entwicklung von DSA Kl. II gegen DQ2 in der Zeitspanne von 3 bis 6 Monaten nach Transplantation mit nachfolgender zellulärer Abstoßung Typ IA im 5. Monat

4.9.2. Einzelfallanalyse Patient 2

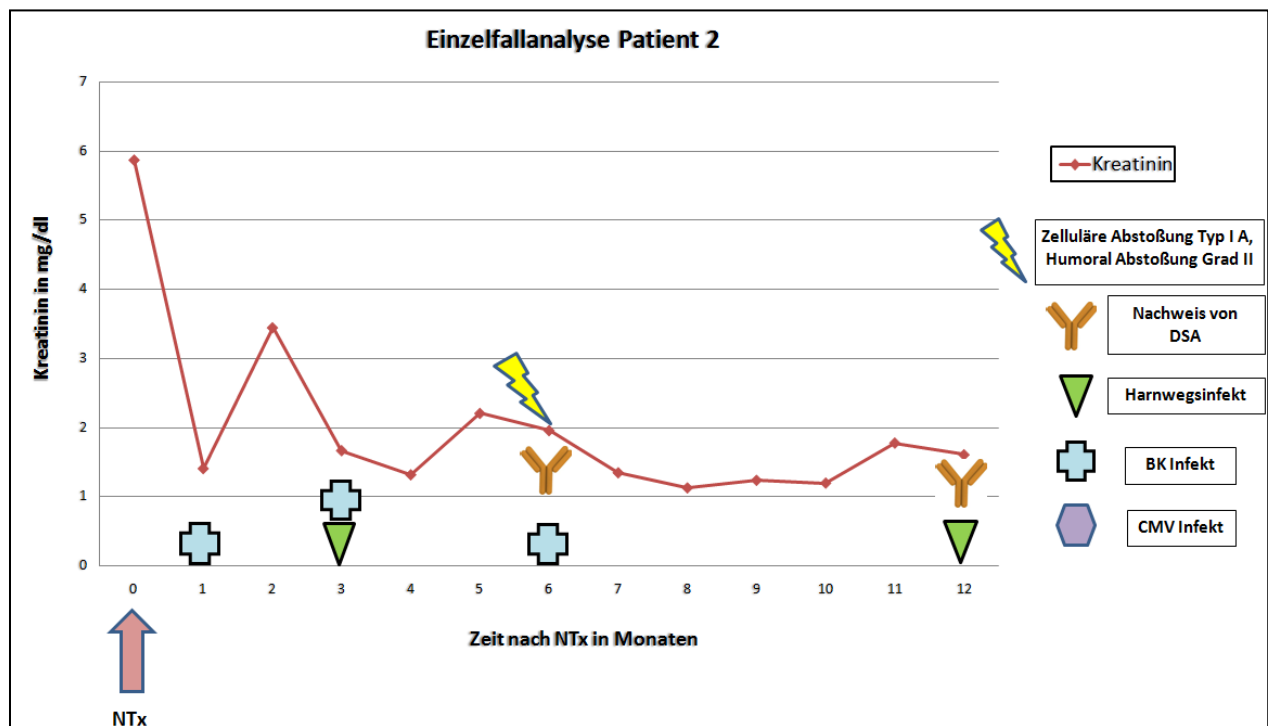


Abbildung 30: Einzelfallanalyse Patient 2

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 60 Jahre alte weibliche Patientin, Wartezeit 50 Monate, PRA 0%, Mismatch A 2, B 2, DR 1 (gesamt 5), allogene Ersttransplantation

OP-Daten:

Leichennierenspende, 60 jähriger Spender, CIT 908 Min. (15 Std. 08 Min.), Operationsdauer 158 Min., sogleich suffiziente Ausscheidung

Initiale Immunsuppression:

Cyclosporin A, Basiliximab, MMF und Steroide

DSA-Nachweis:

6. Monat - de novo Donor-spezifische Antikörper Klasse I, B 51 und Klasse II, DR 51

Abstoßungsreaktion:

6. Monat - zelluläre Abstoßungsreaktion Typ I A sowie humorale Abstoßung Grad II nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Die Patientin zeigte bei fehlender Vorimmunisierung und noch akzeptablen 5 Mismatches initial eine gute Transplantatfunktion mit promptem Abfall der Retentionsparameter auf 1,5 mg/dl im ersten Monat.

Nach ca. einem Monat lässt sich bei sprunghaftem Kreatininanstieg bis zu einem Maximum von 3,5 mg/dl im Patientenserum eine BK-Virus-Infektion nachweisen. Die Polyomavirusinfektion macht in der Folge eine Reduktion der MMF-Dosis notwendig. Diese Dosisanpassung scheint angesichts der fallenden Kreatininwerte eine zeitweise renale Erholung vom bestehenden Infekt bewirkt zu haben. 3 Monate nach NTx konnten allerdings wiederholt BK-Viridae detektiert werden. In der Folge wird wegen eines Harnwegsinfektes mit E.coli und ESBL eine erneute stationäre Aufnahme notwendig.

Nach einer kurzen Stabilisierung der Transplantatfunktion kommt es zu einem erneuten Kreatininanstieg. Im Zuge dessen wird bei gleichzeitig anhaltend bestehendem BK-Infekt eine Serumanalyse auf DSA durchgeführt. Hierbei zeigten sich de novo Antikörper der Klasse I, B 51 sowie der Klasse II DR 51 die spezifisch gegen den Spender gerichtet waren.

Die zeitgleich durchgeführte histopathologische Analyse zeigt eine Abstoßung vom zellulären Typ I A sowie eine humorale Abstoßung Grad II, die mit höchster Wahrscheinlichkeit auf das Vorhandensein von DSA zurückzuführen ist.

Kausalität:

BK-Virus-Infektion → Reduktion MMF → Auftreten von DSA B 51 und DR 51 in der Zeit vom 3. bis zum 6. Monat → Zelluläre Abstoßung Typ I A sowie humorale Abstoßung Grad II im 6. Monat

4.9.3. Einzelfallanalyse Patient 3

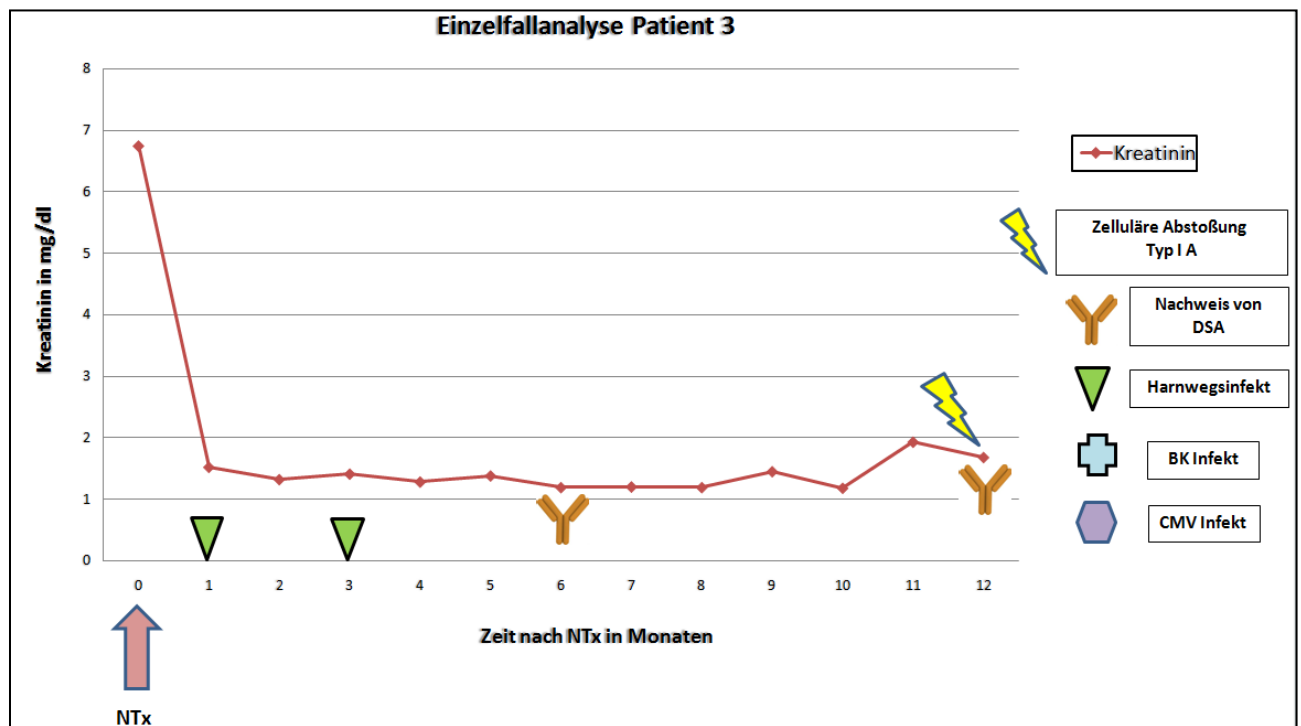


Abbildung 31: Einzelfallanalyse Patient 3

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 60 Jahre alter männlicher Patient, Wartezeit 90 Monate, PRA 0%, Mismatch A 1, B 0, DR 2 (gesamt 3), allogene Ersttransplantation

OP-Daten:

Leichennierenspende, 18-jähriger Spender, CIT 533 Min. (8 Std. 53 Min.), Operationsdauer 158 Min., initial suffiziente Ausscheidung

Initiale Immunsuppression:

Cyclosporin A, Basiliximab, MMF und Steroide

DSA-Nachweis:

6. Monat - de novo Donor-spezifische Antikörper der Klasse II, DQ 2

Abstoßungsreaktion:

12. Monat - zelluläre Abstoßungsreaktion Typ I A nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Die Patientin zeigte, bei fehlender Vorimmunisierung und drei Mismatches, initial eine gute Transplantatfunktion mit promptem Abfall der Retentionsparameter auf 1,5 mg/dl im 1. Monat. In den folgenden Monaten blieben die Kreatininwerte auf dem Niveau um 1,2 mg/dl. Nach ungefähr 3 Monaten wird die MMF-Dosis aufgrund einer beginnenden Leukopenie schrittweise auf die Hälfte der Regeldosis reduziert.

Im 6. Monat nach Transplantation treten in der Routinediagnostik erstmals de novo DSA der Klasse II, DQ 2 auf, die zu diesem Zeitpunkt jedoch klinisch inapparent bleiben. Nach dem 10. Monat lässt sich schließlich ein Kreatininanstieg um ca. 1mg/dl nachweisen. Unter dem Verdacht einer akuten Abstoßungsreaktion wird die Indikation zur bioptischen Sicherung gestellt, welche eine zelluläre Abstoßung vom Typ I A bestätigt.

Es wird eine stationäre Cortisonstoßtherapie über drei Tage durchgeführt, worunter es zur Stabilisierung der Transplantatfunktion kommt.

Kausalität:

Reduktion der MMF-Dosis aufgrund einer beginnenden Leukopenie im 3. Monat → nach weiteren 3 Monaten erstmalige Detektion von Donor-spezifischen Antikörpern der Klasse II, DQ 2 → 10 Monate nach NTx suggestiver Kreatininanstieg → zelluläre Abstoßung Typ I A nach Banff 12 Monate post transplanatationem

4.9.4. Einzelfallanalyse Patient 4

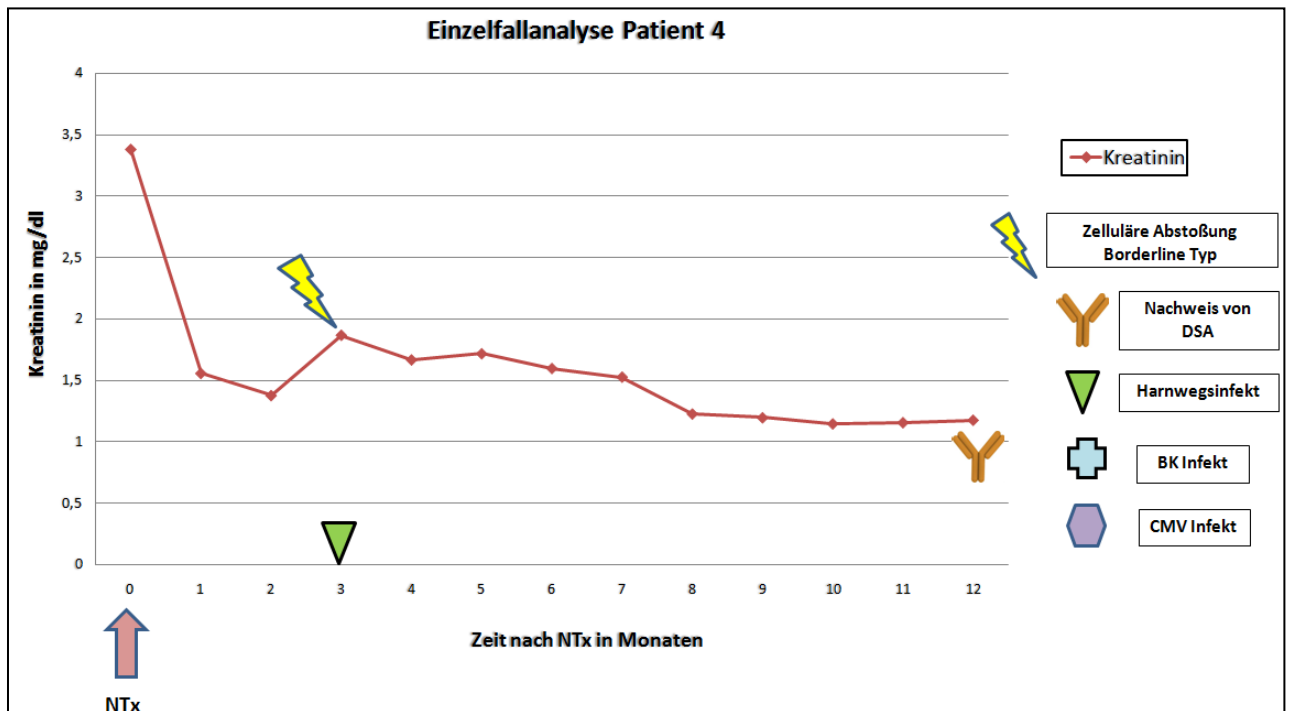


Abbildung 32: Einzelfallanalyse Patient 4

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 37 Jahre alter männlicher Patient, Wartezeit 85 Monate, PRA 0%, Mismatch A 2, B 1, DR 1 (gesamt 4), allogene Ersttransplantation

OP-Daten:

Leichennierenspende, 63 jähriger Spender, CIT 930 Min. (15 Std. 30 Min.), Operationsdauer 160 Min., sogleich suffiziente Ausscheidung

Initiale Immunsuppression:

Cyclosporin A, Basiliximab, MMF und Steroide

DSA-Nachweis:

12. Monat - de novo Donor-spezifische Antikörper der Klasse II, DQ 3

Abstoßungsreaktion:

3. Monat - zelluläre Abstoßungsreaktion Typ Borderline nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Der junge Patient zeigte, bei fehlender Vorimmunisierung und einem akzeptablen Mismatch von 4, initial eine gute Transplantatfunktion mit promptem Abfall der Retentionsparameter auf 1,5 mg/dl im ersten Monat. Die kontinuierlich durchgeführten Spiegelbestimmungen der Immunsuppressiva zeigten stets eine Konzentration im Zielbereich. Nach einem weiteren Abfallen des Kreatinins auf minimale Werte von 1,4 mg/dl zeigte sich ein linearer Anstieg der Retentionsparameter innerhalb von einem Monat mit einem Kreatininwert von 1,9 mg/dl, in der Spitze im 3. Monat. Zur gleichen Zeit konnte im Mittelstrahlurin eine Infektion mit *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen werden.

Die Bestimmung der Donor-spezifischen Antikörper ergab zu dieser Zeit keinen Nachweis von gegen das Transplantat gerichteten Antikörpern. Der Nachweis von DSA Klasse II, DQ 3 gelang erst 1 Jahr post NTx und war damit zeitlich nicht direkt mit dem Auftreten der Abstoßungsreaktion in Verbindung zu bringen.

In der Zusammenschau lässt sich nur schwer eine Aussage darüber treffen, was in diesem Fall zur zellulären Abstoßung vom Borderline Typ im 3. Monat geführt haben könnte. Ein leichter Harnwegsinfekt sowie 9 Monate später detektierbare DSA scheinen noch keine ausreichende Begründung dafür zu liefern, auch wenn hierbei über Störfaktoren wie Testsensitivität der AK-Diagnostik und Wirkspiegelschwankungen diskutiert werden kann. Lediglich die aus immunologischer Sicht nicht ideale Konstellation von 4 Mismatches und das fast um 30 Jahre differierende Alter von Spender und Empfänger könnten als mögliche Erklärungsversuche in Betracht gezogen werden.

Kausalität:

Zelluläre Abstoßung unklarer Ursache nach 3 Monaten → DSA Kl.II, DQ 2, 1 Jahr post NTx

4.9.5. Einzelfallanalyse Patient 5

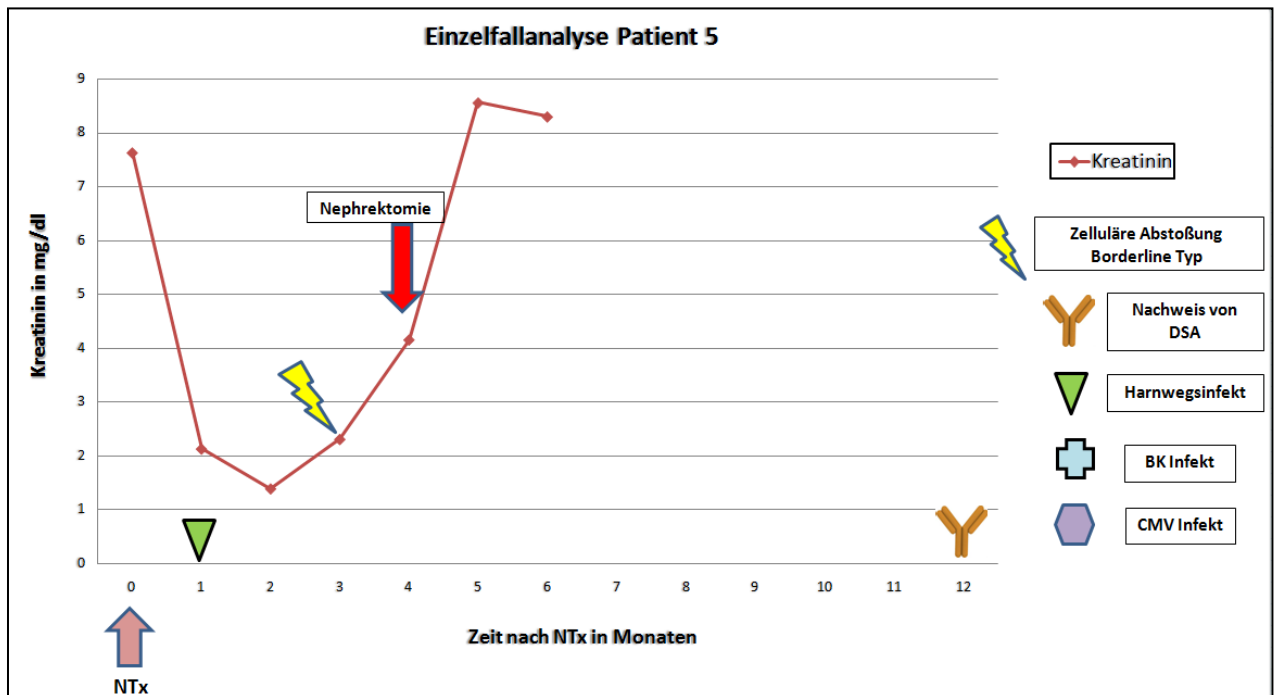


Abbildung 33: Einzelfallanalyse Patient 5

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 59 Jahre alter männlicher Patient, Wartezeit 92 Monate, PRA 0%, Mismatch A 0, B 1, DR 1 (gesamt 2), allogene Ersttransplantation

OP-Daten:

Leichennierenspende, 58-jährige Spenderin, CIT 1053 Min. (17 Std. 33 Min.), Operationsdauer 170 Min. komplikationslos, initial suffiziente Ausscheidung

Initiale Immunsuppression:

Cyclosporin A, Basiliximab, MMF und Steroide

DSA-Nachweis:

12. Monat - de novo Donor-spezifische Antikörper Klasse I, B 8 und Klasse II, DR 4

Abstoßungsreaktion:

3. Monat - zelluläre Abstoßungsreaktion Typ Borderline nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Der Patient zeigte, bei fehlender Vorimmunisierung und einem guten Mismatch von 2, initial eine gute Transplantatfunktion mit stetigem Abfall des Kreatinins auf 1,3 mg/dl bis zum 2. Monat. Zwischen dem 2. und 3. Monat post transplanationem fiel im Laborbefund eine Leukopenie von 2,3 nl auf, die in fallender Tendenz begriffen war.

Aufgrund der Leukopenie wurde bei konstant belassener Cyclosporingabe die MMF-Dosis reduziert. In der Folge kam es im 3. Monat zu steigenden Retentionsparametern und einem Kreatinin von 2,2 mg/dl, was den Verdacht einer Abstoßungsreaktion nahe legte und eine Nierenpunktion nach sich zog. Diese Punktion zeigte eine histopathologisch nachweisbare akut Abstoßungsreaktion vom Typ Borderline, die mit einer Cortisonstoßtherapie behandelt wurde. Hierunter fiel das Kreatinin nur minimal ab.

Zeitgleich entwickelte der Patient einen therapieresistenten Hypertonus, dessen Ursache schließlich in der Duplexsonografie festgestellt werden konnte, welche eine Nierenarterienstenose im Bereich der arteriellen Anastomose zeigt. Therapeutisch wurde primär erfolgreich eine angiographische Balondilatation an der zirkulären Anastomosenstenose der Renalarterie vorgenommen. In der Folge kam es zu einer Restenosierung im Anastomosenbereich. Der Versuch, die Restenosierung durch gefäßchirurgische Maßnahmen operativ zu versorgen, verlief frustan, sodass letztendlich bei deutlichen Zeichen der Transplantatischämie eine Nephrektomie erforderlich wurde.

Im Folgenden war der Patient unter steigenden Retentionsparametern erneut dialysepflichtig, wobei in der routinemäßigen Kontrolle DSA Klasse I, B 8 und Klasse II, DR 4 gegen das nun nicht mehr in situ befindliche Organ detektiert werden konnten. Mit hoher Wahrscheinlichkeit waren DSA schon vor der Detektion nach 1 Jahr vorhanden, da zu diesem Zeitpunkt das Organ bereits explantiert war.

Ob das Auftreten von DSA in diesem Fall mit der vorliegenden Anastomosenstenose in Verbindung gebracht werden kann, erscheint nicht wahrscheinlich. Ein Zusammenhang zur Reduktion von MMF könnte jedoch bestehen.

Kausalität:

MMF-Reduktion aufgrund einer Leukopenie → nachfolgend zellulärer Abstoßungsreaktion Typ Borderline → zusätzliches Auftreten einer Anastomosenstenose der Renalarterie, mit nachfolgender Nephrektomie → nach 1 Jahr DSA Klasse I, B 8 und Klasse II, DR 4 gegen nicht mehr in situ befindliches Organ

4.9.6. Einzelfallanalyse Patient 6

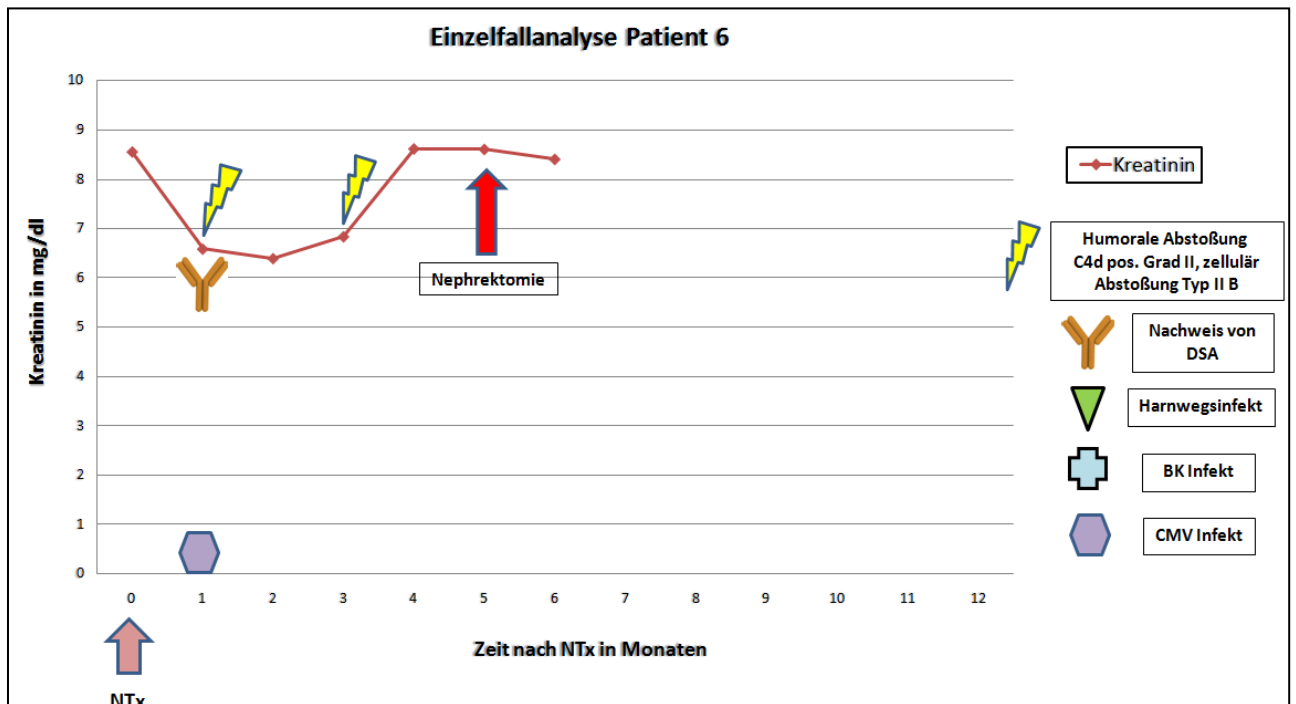


Abbildung 34: Einzelfallanalyse Patient 6

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 54 Jahre alter männlicher Patient, Wartezeit 123 Monate, PRA 62%, Mismatch A 2, B 0, DR 2 (gesamt 4), 2. allogene Nierentransplantation, 1. Niere 2003 durch akute Abstoßung verloren

OP-Daten:

Leichennierenspende, 45 jähriger Spender, CIT 1001 Min. (16 Std. 41 Min.), Operationsdauer 275 Min. bei schwerster Arteriosklerose des Empfängers, schlechte Intialfunktion

Initiale Immunsuppression:

Antithymocytenglobulin, MMF, Tacrolimus und Steroide

DSA-Nachweis:

1. Monat - de novo Donor-spezifische Antikörper Klasse II, DQ 6

Abstoßungsreaktion:

- 1. Monat - C4d pos. Grad II humorale Abstoßung
- 3. Monat - zusätzlich zelluläre Abstoßung Typ II B

Bewertung des Falles:

Intraoperativ zeigten sich arteriosklerotisch stark veränderte Gefäßverhältnisse, welche die Anastomosenanlage erheblich erschwerten.

Im Falle des mit 62% PRA deutlich durch eine vorangegangene Nierentransplantation vorimmunisierten Patienten kam es zu keinem Zeitpunkt zu einer suffizienten Ausscheidungsfunktion des Transplantates.

Bereits im 1. Monat nach NTx traten Donor-spezifische Antikörper der Klasse II, DQ 6 auf, welche sich nicht durch die initial eingeleitete intensivierete Immunsuppression verhindern ließen.

Inwieweit das erweiterte Immunsuppressionschema das Auftreten der BK-Infektion im 1. Monat begünstigte und ob die BK-Virus-Infektion die Abstoßung getriggert haben könnte, ist schwer zu beurteilen. In jedem Fall waren die DQ 6 Antikörper für die akute Abstoßungsreaktion vom C4d-pos. humoralen Typ im 1. Monat verantwortlich. Zusätzlich entwickelte sich im 3. Monat bei weiter bestehender humoralen Abstoßung Grad II eine zelluläre Abstoßung Typ II B, sodass ein Transplantatversagen die Folge war.

Dieser Fall zeigt eindrucksvoll die Relevanz von Donor-spezifischen Antikörpern für die Transplantatfunktion und das Auftreten von Abstoßungsereignissen nach NTx.

Kausalität:

Deutlich vorimmunisierter Patient bei Z.n. vorangegangener allogener Nierentransplantation
→ Auftreten von DSA gegen Klasse II DQ 6 bereits im ersten Monat → humorale antikörpervermittelte Abstoßung ebenfalls im ersten Monat → Transplantatversagen → Transplantatnephrektomie

4.9.7. Einzelfallanalyse Patient 7

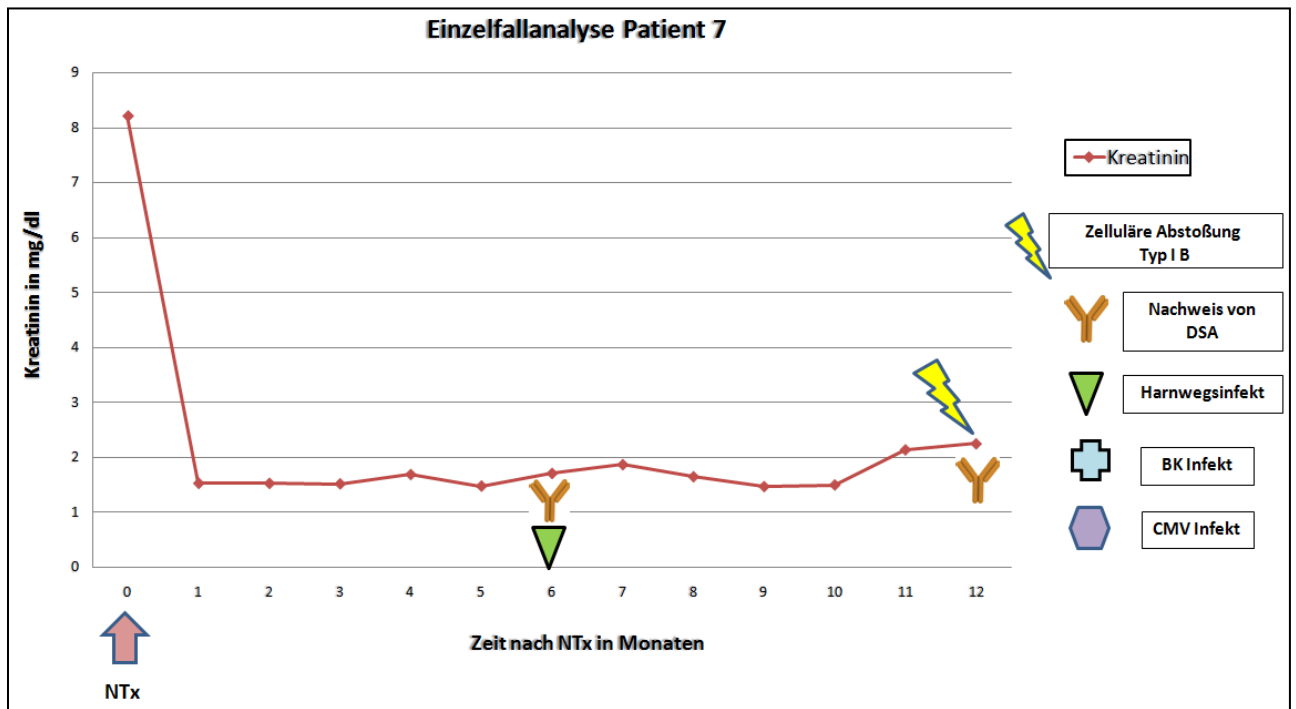


Abbildung 35: Einzelfallanalyse Patient 7

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 58 Jahre alter männlicher Patient, Wartezeit 85 Monate, PRA 0%, Mismatch A 2, B 2, DR 1 (gesamt 5), allogene Ersttransplantation

OP-Daten:

Leichennierenspende, 45 jähriger Spender, CIT 1001 Min. (16 Std. 41 Min.), Operationsdauer 103 Min., gut Initialfunktion

Initiale Immunsuppression:

Cyclosporin A, Basiliximab, MMF und Steroide

DSA-Nachweis:

6. Monat - erstmals de novo Donor-spezifische Antikörper Klasse II, DQ 6

12. Monat - identische DSA detektierbar

Abstoßungsreaktion:

12. Monat - zelluläre Abstoßung Typ I B nach der Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Der Patient zeigte initial eine gute Transplantatfunktion, wobei das Kreatinin innerhalb des 1. Monats auf 1,5 mg/dl abfiel und bis zum 10. Monat konstant in diesem Bereich blieb. In der gesamten Zeit waren die Medikamentenspiegel der Immunsuppression im angestrebten Zielbereich.

Im 6. Monat post NTx wurde ein Harnwegsinfekt mit Enterokokken und Staphylokokken festgestellt, der sich erfolgreich antibiotisch behandeln ließ. Bei immer noch stabilem Kreatinin wurden im 6. Monat erstmals Donor-spezifische Antikörper der Klasse II, DQ 3 detektiert. Die Transplantatfunktion blieb auch im Anschluss daran bis zum 10. Monat stabil. Dann allerdings trat eine sich durch geringen aber stetigen Kreatininanstieg andeutende Abstoßungsreaktion auf. Diese wurde biopsisch gesichert und dem Typ I B nach Banff-Klassifikation zugeordnet.

Zusammenfassend könnte man ableiten, dass die Entwicklung von DSA im 6. Monat letztendlich im prolongierten Verlauf zu einer Abstoßungsreaktion geführt haben könnte. Die Abstoßung vom zellulären Typ nach einem Jahr mit gleichzeitiger Detektion von DSA, würde jedenfalls zu einer antikörpervermittelten Organschädigung passen.

Kausalität:

Im 6. Monat Auftreten von DSA der Klasse II, DQ 3 → nach 12 Monaten zelluläre Abstoßungsreaktion Typ I B, bei wiederholtem Vorhandensein von DSA

4.9.8. Einzelfallanalyse Patient 8

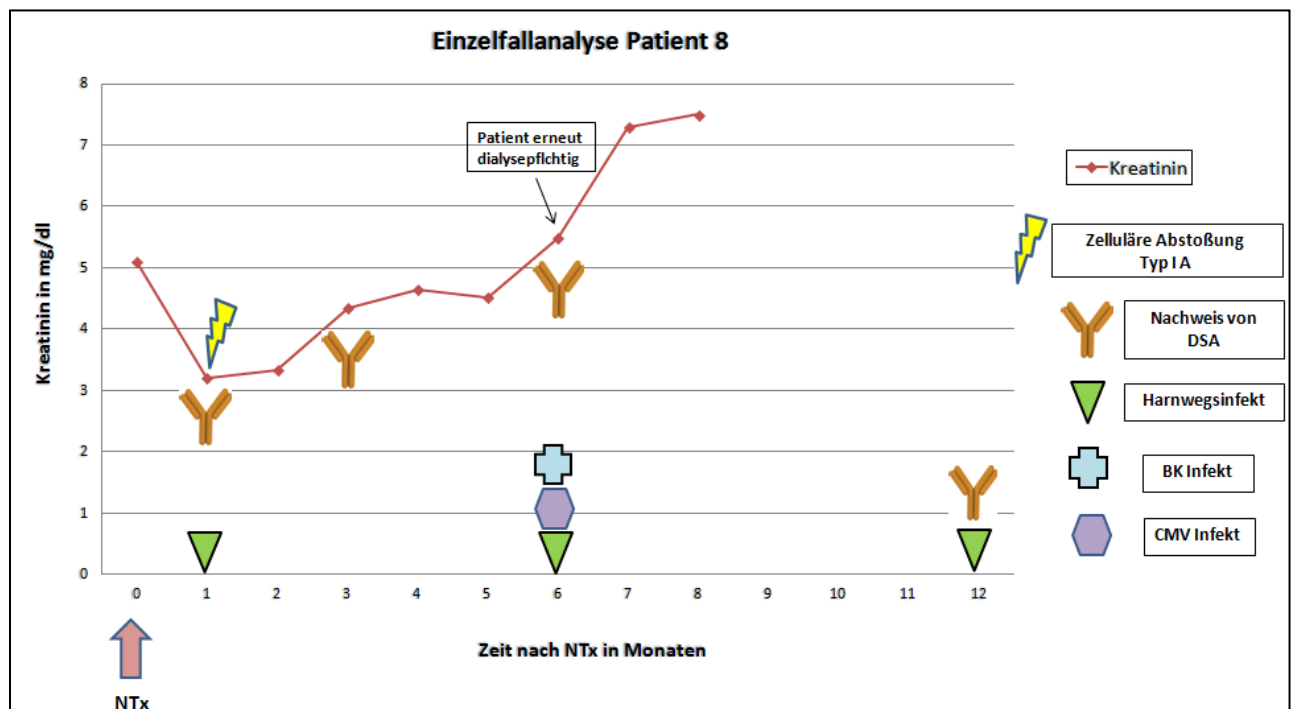


Abbildung 36: Einzelfallanalyse Patient 8

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 44 Jahre alte weibliche Patientin, Wartezeit 38 Monate, PRA 36%, Mismatch A 2, B 0, DR 0 (gesamt 2), 2. allogene Nierentransplantation, 1. Niere durch BK-Nephropathie im Jahr 2005 verloren

OP-Daten:

Leichennierenspende, 53-jährige Spenderin, CIT 360 Min. (6 Std.), Operationsdauer 284 Min., einsetzende Diurese, zögerlicher Abfall des Kreatinin

Initiale Immunsuppression:

Antithymocytenglobulin, MMF, Tacrolimus und Steroide

DSA-Nachweis:

1. Monat - erstmals de novo Donor-spezifische Antikörper Klasse I, A24 (A9)
- 3., 6. und 12. Monat - identische DSA

Abstoßungsreaktion:

1. Monat - zelluläre Abstoßung Typ I A nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Die junge Patientin war durch eine vorangegangene Nierentransplantation mit Transplantat in situ, welches durch einen BK-Infekt funktionslos wurde, vorimmunisiert. Trotz des guten Matchings und der kurzen kalten Ischämiezeit zeigte sich initial nach der Transplantation nur ein zögerlicher Kreatininabfall mit ungenügender Entgiftungsfunktion.

Bereits im 1. Monat konnten bei der Patientin trotz erweitertem Immunsuppressionsschema Donor-spezifische Antikörper gegen Klasse I, A24 (A9) nachgewiesen werden. Die Behandlung mit Plasmaseparationen, Immunglobulinen, Rituximab und Cortison konnte jedoch eine zelluläre Abstoßung vom Typ I A sowie eine vaskuläre Abstoßung nicht verhindern. Eine humorale Abstoßung konnte mittels C4d-Färbung nicht nachgewiesen werden, scheint aber in vorliegendem Fall aufgrund der Gesamtkonstellation wahrscheinlich.

In der Folge stieg das Kreatinin weiter kontinuierlich an, bis es schließlich im 6. Monat zu einem weiteren sprunghaften Anstieg kam. Dieser Anstieg war durch massive Infekte darunter ein Harnwegsinfekt, CMV-Infekt sowie ein BK-Virus-Infekt bedingt, welche jeweils antibiotisch sowie virostatisch behandelt wurden. Letztendlich konnte jedoch der vollständige Funktionsverlust der Transplantatniere im 6. Monat post NTx trotz aller Maßnahmen nicht verhindert werden.

Kausalität:

Stark vorimmunisierte Patientin durch zurückliegende Nierentransplantation → 1. Monat sofortige Entwicklung von DSA Klasse I, A24 (A9) → zeitgleich zur DSA Detektion zelluläre (Typ I A), vaskuläre und höchstwahrscheinlich humorale Abstoßung → zahlreiche Infektkomplikationen → 6. Monat finaler Funktionsverlust des Transplantats

4.9.9. Einzelfallanalyse Patient 9

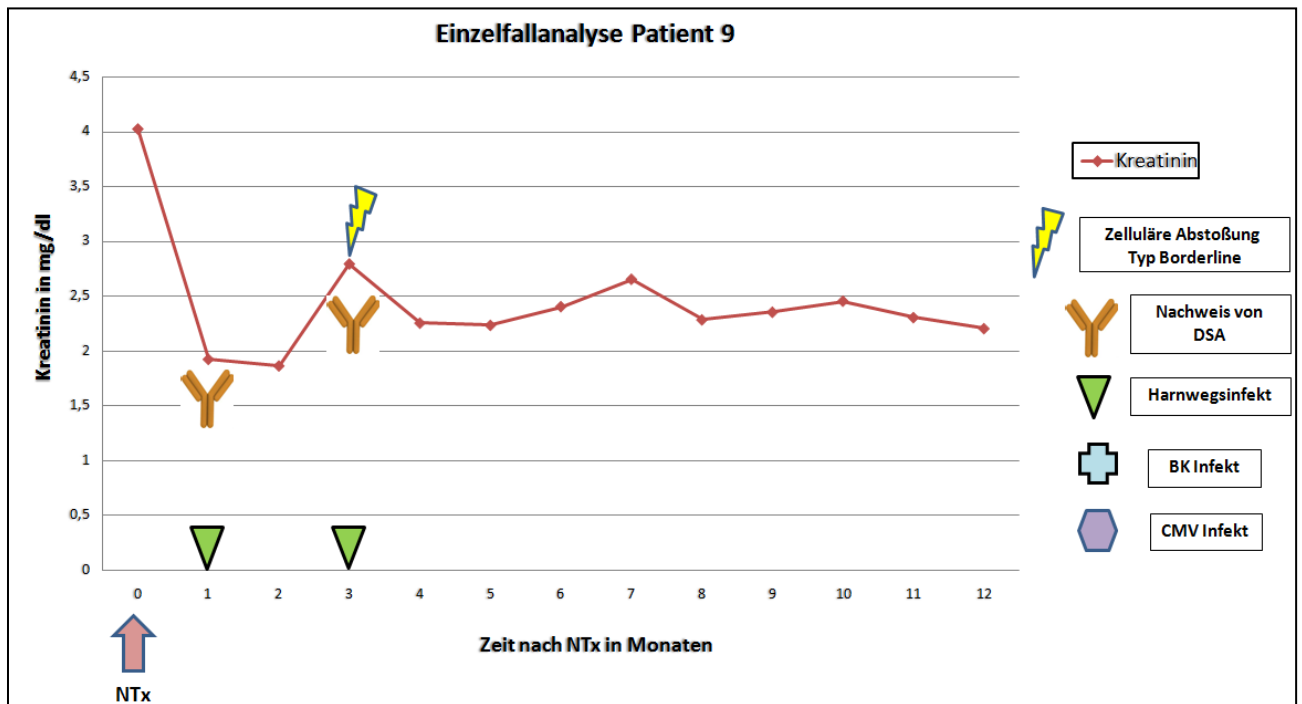


Abbildung 37: Einzelfallanalyse Patient 9

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 59 Jahre alte weibliche Patientin, Wartezeit 19 Monate, PRA 0%, Mismatch A 2, B 2, DR 1 (gesamt 5), 1. allogene Lebendnierentransplantation

OP-Daten:

Lebendnierenspende, 60-jähriger Spender, CIT 150 Min. (2 Std. 30 Min.), Operationsdauer 102 Min., intraoperativ einsetzende Diurese

Initiale Immunsuppression:

Cyclosporin A, Basiliximab, MMF und Steroide

DSA-Nachweis:

- 1. Monat - erstmals de novo Donor-spezifische Antikörper Klasse II, DQ 7 (3)
- 3. Monat - identische DSA

Abstoßungsreaktion:

- 3. Monat - zelluläre Abstoßung Typ Borderline nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Nach anfänglich fallenden Retentionsparametern konnten im Routinescreening bereits im 1. Monat Donor-spezifische Antikörper der Klasse II DQ 7 (3) detektiert werden.

Kurz zuvor ergab die Konzentrationsbestimmung von Tacrolimus einen weit unter dem Zielwert gemessenen Spiegel, woraufhin die Dosierung erhöht wurde.

In der Folge zeigte sich bei rezidivierenden Harnwegsinfekten ein Kreatininanstieg um ca. 1 mg/dl. Dies deutete auf eine Abstoßung hin, welche bioptisch gesichert einem Borderline Typ nach Banff entsprach.

3 Wochen vor der detektierten Abstoßung wurde aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden eine Immunsuppressionsumstellung von Cell-Cept auf Myfortic vorgenommen. Aus dieser Umstellung resultierte ein Spiegelabfall in den nicht messbaren Bereich, woraufhin Cell-Cept erneut angesetzt wurde. Die Resorptionsstörungen lassen sich im Falle der Patientin am ehesten mit einem Kurzdarmsyndrom bei Morbus Crohn erklären, welches offenbar die suffiziente Resorption verhinderte.

In den nächsten Monaten stabilisierte sich die Transplantatfunktion auf zufriedenstellendem Niveau. Bemerkenswerterweise ließen sich nach 6 und 12 Monaten im Serum keine DSA mehr nachweisen. Auch Abstoßungsreaktionen und Infekte blieben während des restlichen Beobachtungszeitraumes gänzlich aus.

Kausalität:

Tacrolimusspiegel initial deutlich zu gering → 1. Monat DSA Klasse II DQ 7(3) → zeitweise Umstellung Cell-Cept auf Myfortic, wegen GI Beschwerden → MMF Spiegel nicht messbar (Cave: Kurzdarmsyndrom) → akute Abstoßung vom Borderline Typ, unter der Anwesenheit von DSA

4.9.10. Einzelfallanalyse Patient 10

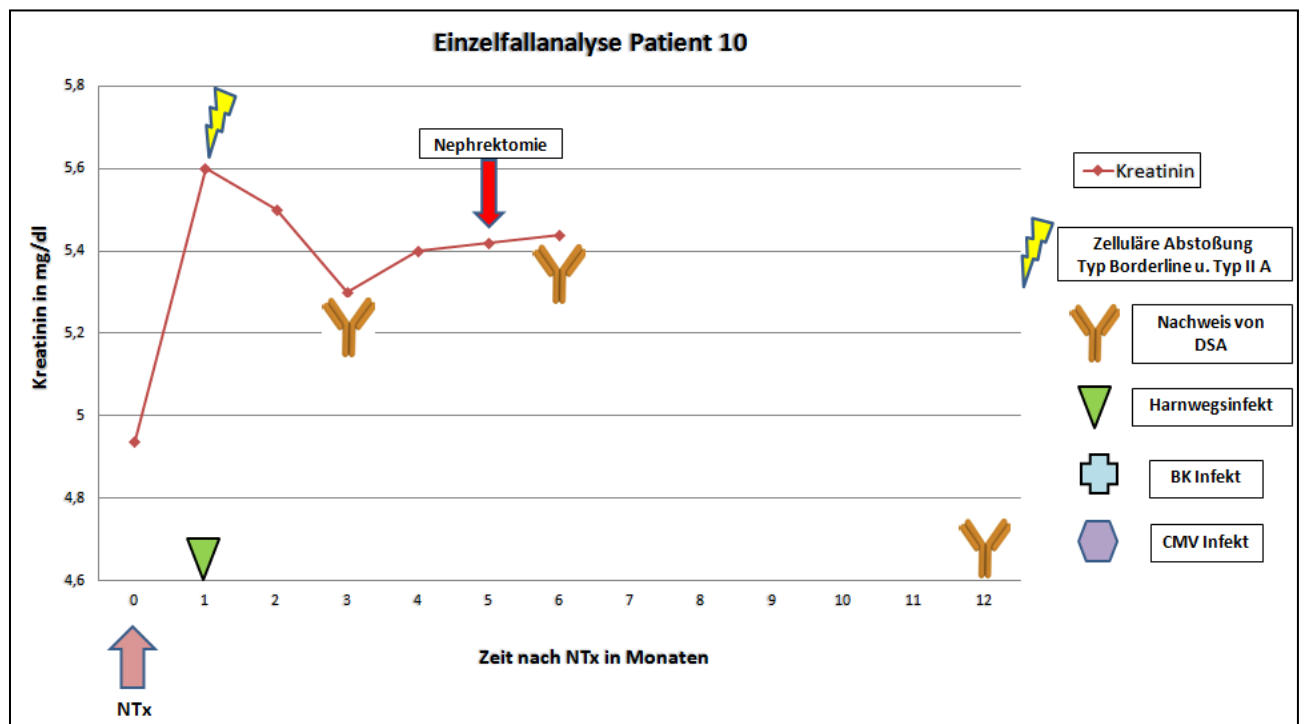


Abbildung 38: Einzelfallanalyse Patient 10

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 63 Jahre alter männlicher Patient, Wartezeit 21 Monate, PRA 0%, Mismatch A 2, B 2, DR 0 (gesamt 4), allogene Ersttransplantation

OP-Daten:

Leichennierenspende, 58-jähriger Spender, CIT 925 Min. (15 Std. 25 Min.), Operationsdauer 194 Min., geringe Initialfunktion ohne suffiziente Funktionsaufnahme

Initiale Immunsuppression:

Cyclosporin A, Basiliximab, MMF und Steroide

DSA-Nachweis:

- 3. Monat - erstmals de novo Donor-spezifische Antikörper Klasse I, A 3, A 9(A 24), B7
- 6. Monat - identische DSA

Abstoßungsreaktion:

- 1. Monat - zelluläre Abstoßung Typ Borderline und Typ II A nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Nach komplikationslosem intraoperativen Verlauf zeigte sich in der Folge keine suffiziente Ausscheidungsfunktion der Transplantatniere. Trotz regelhaft nach Schema durchgeführter Immunsuppression konnte kein signifikanter Abfall der Retentionsparameter verzeichnet werden.

Noch im 1. Monat nach NTx wurde eine histopathologische Untersuchung des Transplantatgewebes veranlasst, welche zuerst eine Typ Borderline und eine Woche später eine Typ II A Abstoßung nach Banff zeigte.

Zu diesem Zeitpunkt konnten mittels Antikörperdiagnostik keine gegen das Transplantat gerichteten Antikörper detektiert werden. Im Wissen um die Funktionslosigkeit des Transplantates wurde die Immunsuppression sukzessiv reduziert.

Hierunter entwickelten sich die im 3. und 6. Monat detektierbaren Donor-spezifischen Antikörper. 5 Monate post NTx wurde die Transplantatniere symptomatisch und musste deshalb explantiert werden.

Kausalität:

Primär funktionsloses Organ (unklarer Ätiologie) → wegen anhaltender Funktionslosigkeit Reduktion der Immunsuppression → nach 3 Monaten Nachweis von DSA Klasse I, A 3, A 9(A 24), B7 → nach 5 Monaten Nephrektomie bei symptomatischer Transplantatniere

4.9.11. Einzelfallanalyse Patient 11

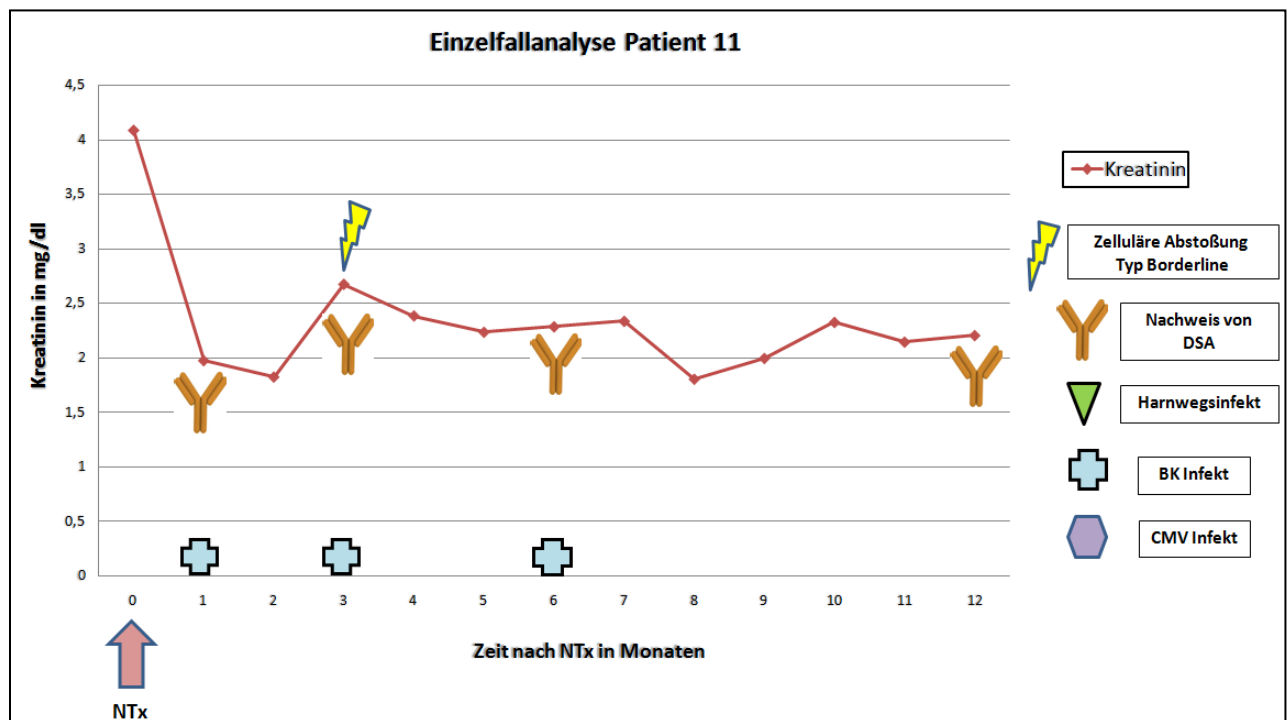


Abbildung 39: Einzelfallanalyse Patient 11

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 65 Jahre alter männlicher Patient, Wartezeit 35 Monate, PRA 56%, Mismatch A 1, B 2, DR 1 (gesamt 4), 2. allogene Nierentransplantation im Rahmen des European Senior Programs

OP-Daten:

Leichennierenspende, 72-jähriger Spender, CIT 1121 Min. (18 Std. 41 Min.), Operationsdauer 201 Min., postoperativ gute Diurese

Initiale Immunsuppression:

Antithymocytglobulin, MMF, Tacrolimus und Steroide

DSA-Nachweis:

- 1. Monat - erstmals Donor-spezifische Antikörper Klasse I, CW 6
- 3., 6. und 12. Monat - identische DSA

Abstoßungsreaktion:

- 3. Monat - zelluläre Abstoßung Typ Borderline nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Der im Rahmen des Old for Old Programmes transplantierte vorimmunisierte Patient zeigte im 1. Monat einen stetigen Abfall des Kreatinins bis unter 2 mg/dl.

Im 1. Monat tritt zum ersten Mal eine BK-Virus-Infektion auf, welche eine Reduktion der MMF-Dosis notwendig machte.

Zum gleichen Zeitpunkt können Donor-spezifische Antikörper der Klasse I, CW 6 detektiert werden, welche allerdings nachträglich bestimmt, bereits vor der NTx im Serum vorhanden gewesen sind.

Vermutlich in Folge der MMF-Reduktion kommt es im 3. Monat schließlich zu einer zellulären Abstoßungsreaktion vom Borderline Typ mit konsekutivem Anstieg des Kreatinins. Die DSA bleiben im gesamten Beobachtungszeitraum evident, lediglich der BK-Virus ist nach 12 Monaten nicht mehr nachzuweisen.

Kausalität:

Vorimmunisierter Patient mit bei Tx noch undetektierten DSA Klasse I, CW 6 → BK-Infekt im 1. Monat und den folgenden → Reduktion von MMF aufgrund BKV → Abstoßungsreaktion vom Borderline Typ → weiterhin vorhandene DSA mit Kreatininwerten im akzeptablen Bereich

4.9.12. Einzelfallanalyse Patient 12

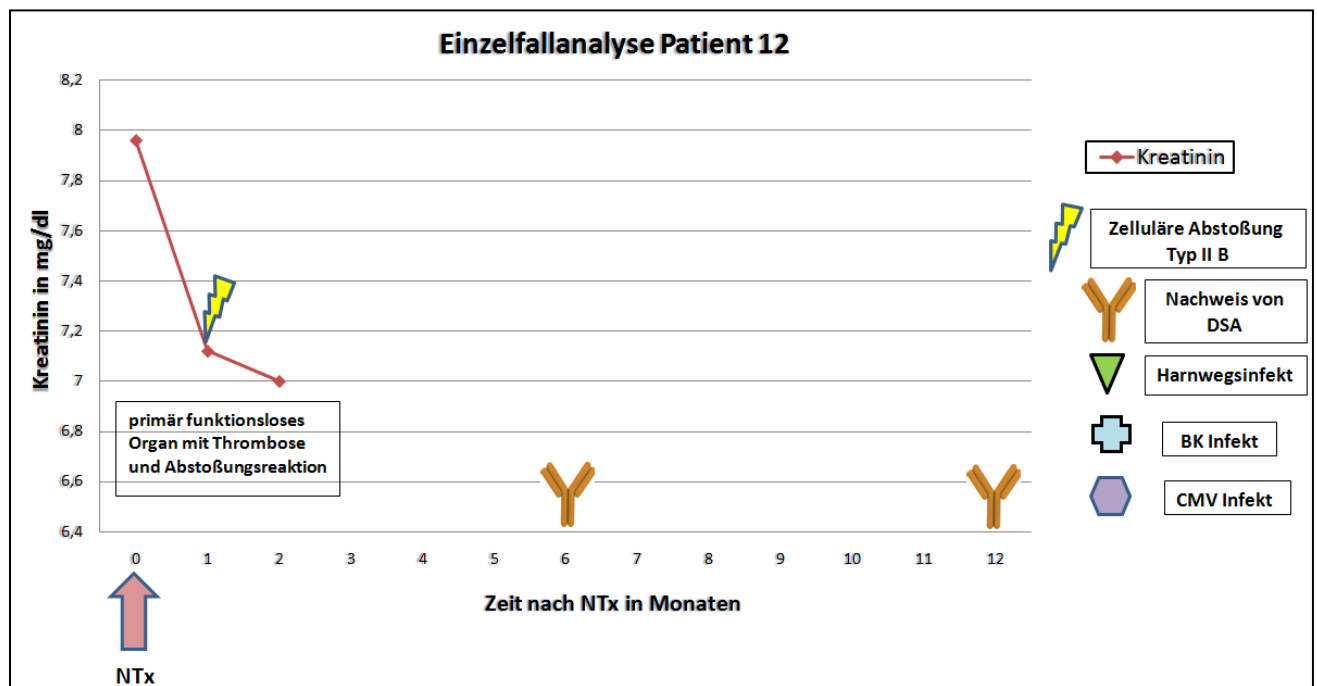


Abbildung 40: Einzelfallanalyse Patient 12

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 53 Jahre alte weibliche Patientin, Wartezeit 44 Monate, PRA 55%, Mismatch A 1, B 2, DR 2 (gesamt 5), allogene Ersttransplantation

OP-Daten:

Leichennierenspende, 44-jährige Spenderin, CIT 1178 Min. (19 Std. 38 Min.), Operationsdauer 157 Min., zu keinem Zeitpunkt einsetzende Diurese

Initiale Immunsuppression:

Basiliximab, MMF, Tacrolimus und Steroide

DSA-Nachweis:

- 6. Monat - erstmals Donor-spezifische Antikörper Klasse II, DQ 4, DQ 6
- 12. Monat - identische DSA

Abstoßungsreaktion:

- 1. Monat - zelluläre Abstoßung Typ II B nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Postoperativ zeigte die deutlich vorimmunisierte Patientin zu keinem Zeitpunkt eine suffiziente Transplantatfunktion.

Nach einer stattgehabten Thrombosierung im Anastomosenbereich mit nachfolgender Perfusionsstörung, zeigte das Organ initial keine Funktion.

Selbst eine Thrombektomie mit nachfolgender Revision der Anastomose kurz nach NTx, konnte kein Einsetzen der Diurese bewirken. Im 1. Monat trat schließlich eine histologisch gesicherte zelluläre Abstoßungsreaktion Typ II B auf, die durch eine Cortisonstoßtherapie behandelt wurde.

Das primär funktionslose Organ verblieb bei ausbleibender klinischer Symptomatik und sukzessiv reduzierter Immunsuppression in situ, wobei im 6. und 12. Monat nach NTx Donorspezifische Antikörper der Klasse II, DQ 4, DQ6 detektiert werden konnten.

Kausalität:

Anastomosenvenenthrombose und primär funktionsloses Organ → Abstoßung vom vaskulären Typ → Reduktion der Immunsuppression bei funktionslosem Transplantat → im 6. und 12. Monat nachweisbare DSA Klasse II, DQ 4 und DQ6 vermutlich, in Folge der Immunsuppressionsreduktion

4.9.13. Einzelfallanalyse Patient 13

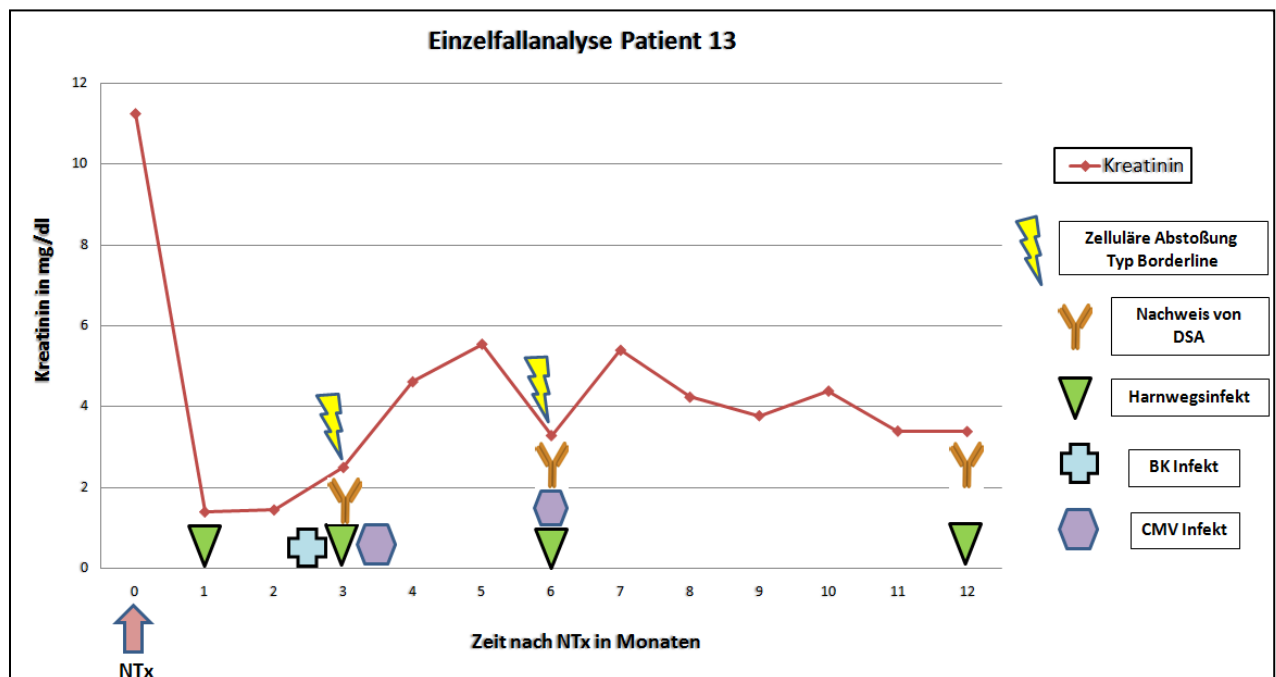


Abbildung 41: Einzelfallanalyse Patient 13

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 46 Jahre alte weibliche Patientin, Wartezeit 41 Monate, PRA 0%, Mismatch A 1, B 1, DR 2 (gesamt 4), allogene Ersttransplantation

OP-Daten:

Leichennierenspende, 61-jährige Spenderin, CIT 960 Min. (16 Std.), Operationsdauer 191 Min., initial sogleich suffiziente Ausscheidung

Initiale Immunsuppression:

Cyclosporin A, Basiliximab, MMF und Steroide

DSA-Nachweis:

3. Monat - erstmals Donor-spezifische Antikörper Klasse II, DQ 6
3., 6., und 12. Monat - identische DSA

Abstoßungsreaktion:

3. Monat - zelluläre Abstoßung Typ Borderline nach Banff-Klassifikation
6. Monat - zelluläre Abstoßung Typ Borderline nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Bei der noch jungen nicht vorimmunisierten Patientin zeigte sich initial ein prompter Abfall der Retentionsparameter. Innerhalb des 1. Monats post NTx fiel das Kreatinin kontinuierlich auf Werte um die 1,4 mg/dl.

Bei Einstellung der Patientin auf die jeweiligen Standarddosierungen der Immunsuppression zeigt sich im 2. Monat ein erhöhter Spiegel des Cyclosporin A.

Vermutlich in Folge der Überimmunsuppression trat um den 3. Monat nach NTx ein relevanter Harnwegsinfekt sowie eine BK-, CMV-Virus-Infektion auf.

Als Konsequenz daraus wurde die MMF-Dosis auf die Hälfte gesenkt und die Cyclosporin A Dosis ebenfalls deutlich reduziert. In der folgenden Spiegelkontrolle waren die CyA-Spiegel weiterhin oberhalb des angestrebten Bereiches.

Ebenfalls im 3. Monat konnte bei steigenden Kreatininwerten eine zelluläre Abstoßung vom Borderline Typ sowie das Auftreten von DSA Klasse II, DQ 6 nachgewiesen werden.

Da bislang keine zufriedenstellenden Spiegel von CyA im Serum erreicht werden konnten, wurde Cyclosporin schließlich durch Tacrolimus ersetzt.

Nach ca. 6 Monaten entwickelte die Patientin schließlich eine respiratorische Partialinsuffizienz im Rahmen einer beidseitigen Pneumonie. In der Folge erlitt die Patientin ein Multi-Organ-Versagen mit Beatmungspflichtigkeit und mehrere Wochen andauerndem Intensivaufenthalt. In dieser Phase war man schließlich auch gezwungen, MMF komplett abzusetzen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die immunsuppressive Einstellung der Patientin schon von Beginn an äußerst schwierig darstellte. Angesichts der anhaltend zu hohen Spiegel verschiedener Präparate, konnte man darüber diskutieren, ob es sich bei der Patientin möglicherweise um einen "Poor Metabolizer" handelte und ob hierin der Grund für das Akkumulation der Immunsuppressiva zu sehen ist.

Die auftretenden Infektkomplikationen, welche schließlich in einem akut lebensbedrohlichen Zustand gipfelten, erschwerten zunehmend die Behandlung.

Kausalität:

Anhaltend hohe Immunsuppressionsspiegel (selbst unter Dosisreduktion und Präparatwechseln nicht beherrschbar) → drastisch gestiegene Infektanfälligkeit → HWI sowie BK-, CMV- Nephropathie → Infektbedingte Schädigung des Organs mit nachfolgender Abstoßung Typ Borderline in Monat 3 und 6 → Detektion DSA Klasse II, DQ 6 im 3., 6. und 12. Monat post NTx nach nur marginaler Immunsuppression bei lebensbedrohlicher Infektkomplikation mit zeitweisem MOV

4.9.14. Einzelfallanalyse Patient 14

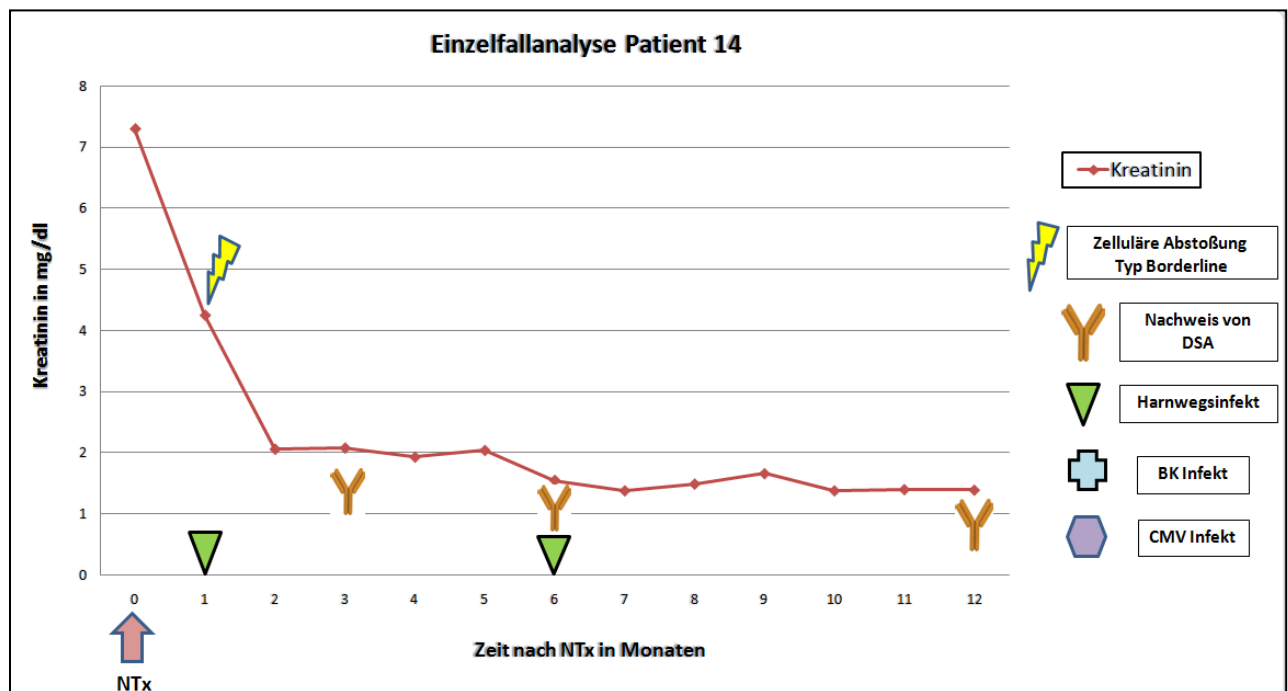


Abbildung 42: Einzelfallanalyse Patient 14

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 41 Jahre alte weibliche Patientin, Wartezeit 80 Monate, PRA 85%, Mismatch A 1, B 1, DR 1 (gesamt 3), 2. allogene Nierentransplantation, 1. NTx 1995 Transplantat in situ, funktionslos durch Rezidiv einer Schönlein-Henoch-Nephropathie

OP-Daten:

Leichennierenspende, 57-jährige Spenderin, CIT 920 Min. (15 Std. 20 Min.), Operationsdauer 497 Min., initial zögerliche Funktionsaufnahme

Initiale Immunsuppression:

Basiliximab, Tacrolimus, MMF und Steroide

DSA-Nachweis:

3. Monat - Donor-spezifische Antikörper der Klasse I, B 8
3., 6., und 12. Monat - identische DSA

Abstoßungsreaktion:

1. Monat - zelluläre Abstoßung Typ Borderline nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Die junge, durch eine bereits erfolgte Nierentransplantation in erheblichem Maße vorimmunisierte Patientin zeigte, im 1. Monat nur eine zögerliche Funktionsaufnahme des Transplantates.

Angesichts der starken Vorimmunisierung und des zögerlichen Abfalls der Retentionsparameter wurde im 1. Monat die Indikation zur Nierenbiopsie gestellt.

Hierbei zeigte sich eine zelluläre Abstoßungsreaktion vom Borderline Typ nach Banff, die mit einer Cortison-Stoßtherapie erfolgreich behandelt werden konnte.

In der Folge fielen die Retentionsparameter in adäquater Weise ab und erreichten im ersten Halbjahr post NTx ein stabile Niveau von um die 2 mg/dl, wobei die Tendenz weiter im Fallen begriffen war.

Abgesehen von passageren Harnwegsinfekten gestaltete sich der Verlauf nach dem 1. Monat problemlos und das Kreatinin fiel weiter auf Werte um die 1,5 mg/dl.

Die Immunsuppressive Therapie konnte in gewohnter Weise reduziert werden und war dabei stets im angestrebten Zielbereich.

Bemerkenswert ist allerdings, dass sowohl im 3. als auch im 6. und 12. Monat Donor-spezifische Antikörper der Klasse I, B 8, detektiert werden konnten.

Die Entwicklung jener Antikörper blieb jedoch im 1. Jahr post transplantationem ohne klinisch fassbares Korrelat.

Kausalität:

Massive Vorimmunisierung → 1. Monat Abstoßung vom zellulären Typ Borderline → rasche Erholung nach Cortison-Stoßtherapie mit guter Transplantatfunktion → 3., 6., 12. Monat detektierbare DSA-Klasse I, B 8, ohne klinisches Korrelat, möglicherweise getriggert durch vorhandene Vorimmunisierung

4.9.15. Einzelfallanalyse Patient 15

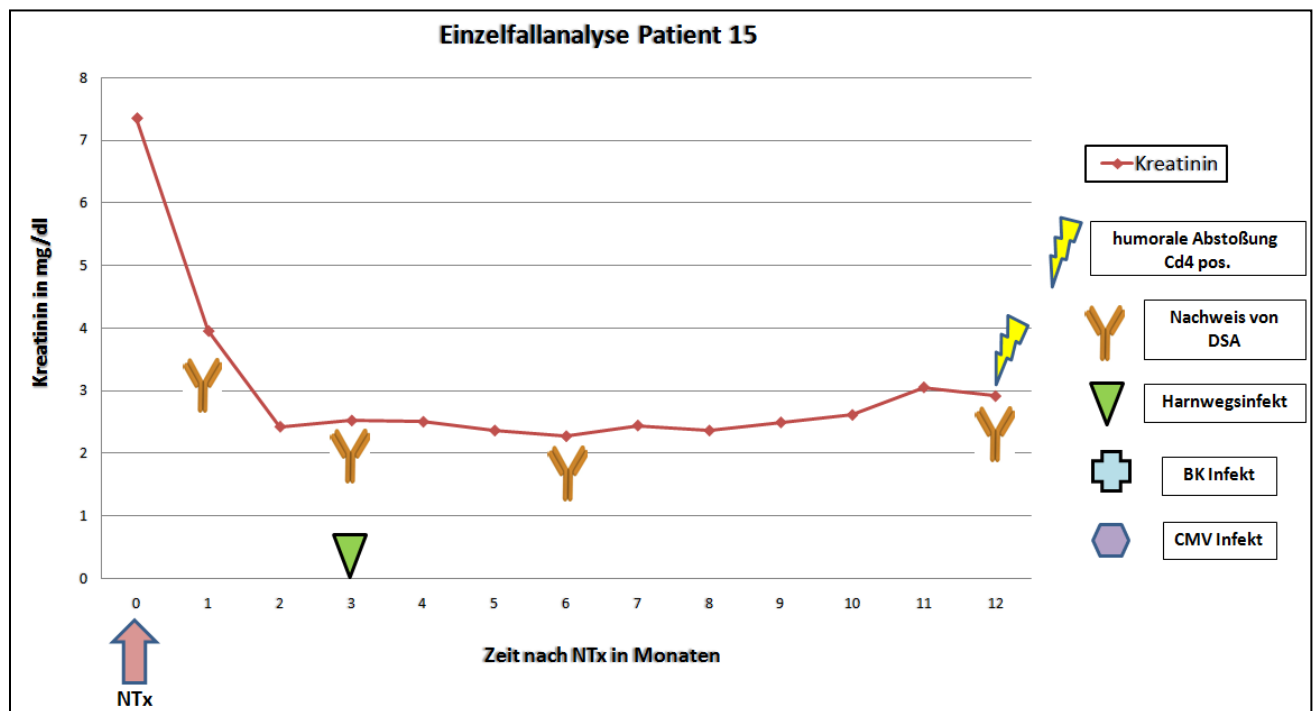


Abbildung 43: Einzelfallanalyse Patient 15

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 27 Jahre alter männlicher Patient, Wartezeit 65 Monate, PRA 66%, Mismatch A 1, B 0, DR 0 (gesamt 1), 2. allogene Nierentransplantation (Lebendspende), 1. Transplantat versagt bei V.a. Non Compliance

OP-Daten:

Lebendnierenspende, 54-jähriger Spender, CIT 120 Min. (2 Std.), Operationsdauer 136 Min., initiale Funktionsaufnahme

Initiale Immunsuppression:

Antithymocytenglobulin, MMF, Tacrolimus und Steroide

DSA Nachweis:

- 1. Monat - nachträglich identifizierte präformierte DSA Klasse I, DP 3
- 3., 6., und 12. Monat - identische DSA

Abstoßungsreaktion:

- 12. Monat - post transplantationem humorale C4d-pos. Abstoßungsreaktion

Bewertung des Falles:

Der sehr junge Patient mit deutlicher Vorimmunisierung durch vorangegangene Nierentransplantation zeigte initial eine spontan einsetzende Diurese.

Bereits im ersten Routinescreening nach NTx konnten aus Serummaterial vor Transplantation präformierte DSA der Klasse II DP 3 nachgewiesen werden.

Insgesamt gestaltete sich der Abfall der Retentionsparameter zögerlich und erreichte erst im 2. Monat eine im weiteren Verlauf stabile Baseline bei einem Kreatinin um die 2,5 mg/dl.

Einige Tage post NTx erfolgte eine diagnostische Nierenpunktion, welche aber zu diesem Zeitpunkt keine gesicherte Abstoßungsreaktion nachweisen konnte.

Die Spiegelbestimmungen der Immunsuppressiva zeigten in der Folgezeit stets im Zielbereich befindliche Parameter.

11 Monate nach Transplantation war schließlich ein leichter aber stetiger Anstieg des Kreatinin zu verzeichnen, woraufhin eine erneute Punktion durchgeführt wurde. Es zeigte sich ein C4d-positiver Befund.

In der Rückschau lässt sich schwer eine Aussage darüber treffen, ob die sehr spät diagnostizierte Abstoßung bereits deutlich früher aufgetreten, jedoch initial nicht verifizierbar war. Bei auf konstant hohem Niveau stagnierendem Kreatinin könnte man eine prolongierte Abstoßung durchaus vermuten.

Grundsätzlich kann sowohl eine geringe Sensitivität der Anfärbung als auch ein insuffizientes Punktatmaterial zu einem falsch negativen Biopsieergebnis führen.

Kausalität:

Post NTx detektierte präformierte DSA Klasse I, DP 3, über das gesamte Jahr nachweisbar → prolongiert verlaufende humorale Abstoßung, biopsische Sicherung erst im 12. Monat nach Transplantation gelungen

4.9.16. Einzelfallanalyse Patient 16

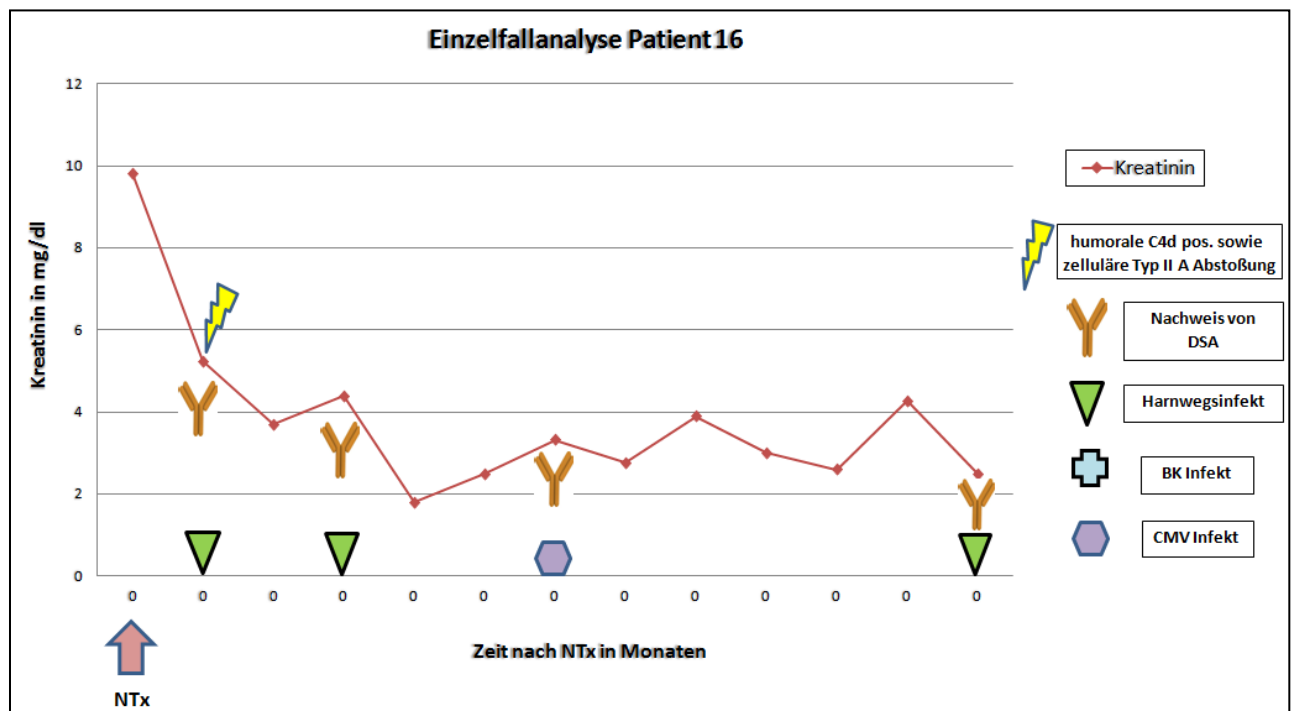


Abbildung 44: Einzelfallanalyse Patient 16

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 22 Jahre alte weibliche Patientin, Wartezeit 38 Monate, PRA 0%, Mismatch A 1, B 1, DR 1 (gesamt 3), 2. allogene Nierentransplantation, 1. Transplant in situ, versagt bei gehäuften Abstoßungen und CMV-Infektion

OP-Daten:

Leichennierenspende, 45-jährige Spenderin, CIT 630 Min. (10 Std. 30 Min.), Operationsdauer 160 Min., initiale Funktionsaufnahme, dann Diureseeinbruch

Initiale Immunsuppression:

Basiliximab, MMF, Tacrolimus und Steroide

DSA-Nachweis:

1. Monat - nachträglich zur NTx identifizierte präformierte DSA Klasse II, DR 16
- 3., 6., und 12. Monat - identische Donor-spezifische Antikörper

Abstoßungsreaktion:

1. Monat - humorale C4d-pos. sowie akute Typ II A zelluläre Abstoßungsreaktion

Bewertung des Falles:

Die sehr junge Patientin bei welcher sich, entgegen der Annahme vor der 2. NTx keine durch ELISA nachweisbare Vorimmunisierung feststellen ließ, zeigte nach initialer Funktionsaufnahme schnell einen Diureseeinbruch.

Die im 1. Monat detektierbaren, schon prä-transplantationem vorhandenen präformierten DSA Klasse II, DR 16, führten im gleichen Zeitraum zu einer Abstoßungsreaktion vom humoralen- und zellulären Typ II A, welche mit einer Cortison-Stoßtherapie behandelt wurde. Insgesamt gesehen war die Clearancefunktion des Transplantates im gesamten Beobachtungszeitraum starken Schwankungen unterworfen.

Im 3. Monat kam es im Rahmen eines massiven Harnwegsinfektes zur Urosepsis mit respiratorischer Insuffizienz und anurischem Nierenversagen mit begleitender Beatmungs- und Katecholaminpflichtigkeit.

Nach intensivmedizinischer Betreuung konnte die Patientin schließlich, mit einer den Umständen entsprechend guten Transplantatfunktion, in die Regelnachsorge entlassen werden. Eine CMV-Reaktivierung im 6. Monat sowie rezidivierende Harnwegsinfekte beeinflussten die Transplantatfunktion im Anschluss erneut negativ.

Kausalität:

Präformierte DSA Klasse II, DR 16 zu allen Abnahmezeitpunkten → noch im 1. Monat Abstoßungsreaktion humoraler- sowie zellulär Art (Typ II A) durch DSA → Urosepsis in Folge eines massiven Harnwegsinfekt bei mit Cortison-Stoßtherapie behandelter Abstoßung → deutlich eingeschränkte Transplantatfunktion mit schwankenden Retentionsparametern und anhaltender mittelgradiger Transplantatdysfunktion

4.9.17. Einzelfallanalyse Patient 17

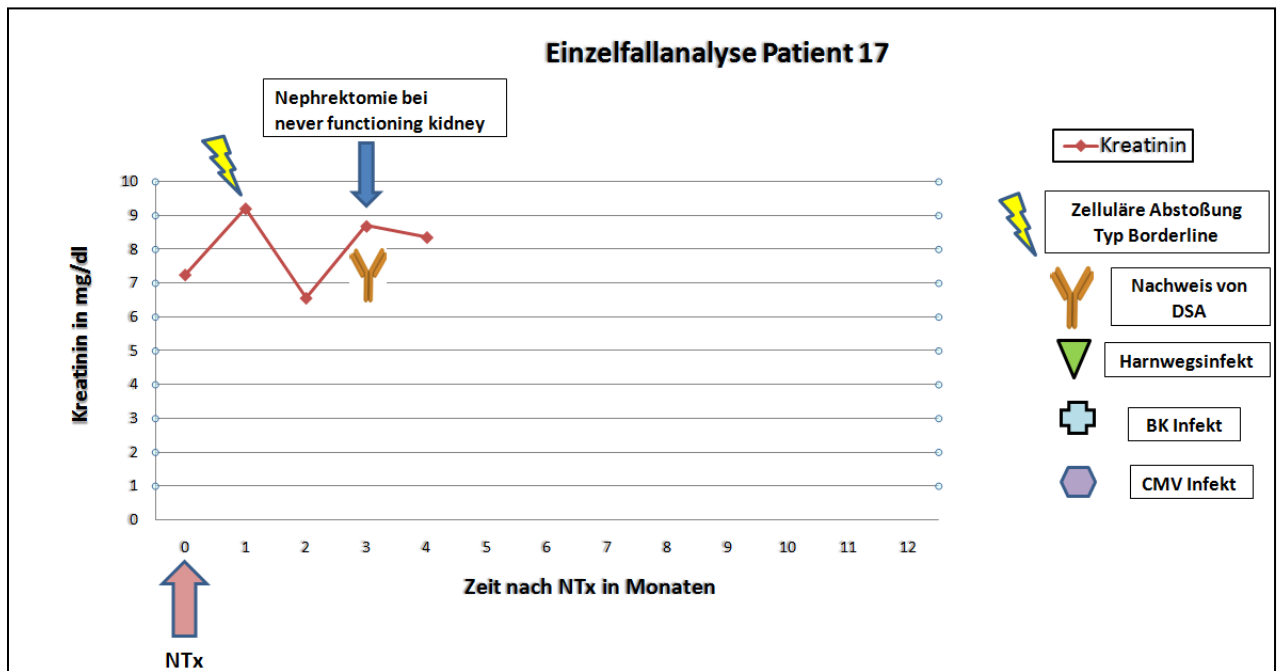


Abbildung 45: Einzelfallanalyse Patient 17

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 67 Jahre alter männlicher Patient, Wartezeit 56 Monate, PRA 0%, Mismatch A 1, B 2, DR 1 (gesamt 4), allogene Ersttransplantation

OP-Daten:

Leichennierenspende, 76-jährige Spenderin, CIT 1540 Min. (25 Std. 40 Min.), Operationsdauer 147 Min., Funktionsaufnahme zu keinem Zeitpunkt

Initiale Immunsuppression:

Basiliximab, MMF, Tacrolimus und Steroide

DSA-Nachweis:

3. Monat - Donor-spezifische Antikörper der Klasse I, A 30 und Klasse II, DR 53, DQ 2

Abstoßungsreaktion:

1. Monat - zelluläre Abstoßung von Typ Borderline

Bewertung des Falles:

Bei der Transplantation des nicht vorimmunisierten Patienten mit akzeptablem Mismatch handelte es sich um das Phänomen der "never functioning Kidney".

Das Organ nimmt dabei zu keinem Zeitpunkt seine Funktion auf, wobei etwaige operationstechnische Komplikationen ausgeschlossen werden können.

Es werden einige Risikofaktoren in der Literatur beschrieben, welche für eine solche Funktionslosigkeit des Organes prädisponieren. Hierunter wird unter anderem eine lange kalte Ischämiezeit angegeben, welche bei dem hier vorliegenden Fall mit einer CIT von fast 26 Stunden in jedem Fall gegeben ist. Negativ kann sich ebenfalls das Verhältnis Spender- zu Empfängeralter auswirken [54].

Das transplantierte Organ war mit einem Spenderalter von 76 Jahren deutlich vorgealtert, bezieht man jedoch Spender- und Empfängeralter mit ein, so scheinen 9 Jahre Differenz durchaus im akzeptablen Rahmen zu liegen.

Angesichts der Funktionslosigkeit des Organes und auftretender Nebenwirkungen wurde eine sukzessive Reduktion der Immunsuppression begonnen.

Unter der Reduktion entwickelte sich im 1. Monat post transplantationem eine akute zelluläre Abstoßungsreaktion vom Borderline Typ, welche sich auf Behandlung nur mäßig besserte.

Im 3. Monat post Tx konnten in Folge der Immunsuppressionsreduktion schließlich DSA der Klasse I, A 30 und Klasse II, DR 53, DQ 2, nachgewiesen werden.

Nachdem das Transplantat schließlich klinisch massiv symptomatisch wurde, erfolgte als ultima ratio im 3. Monat eine notfallmäßige Nephrektomie.

Kausalität:

Never functioning Kidney, am ehesten bei prolongierter CIT von 26 Std. → Reduktion Immunsuppression bei Zunahmen der Nebenwirkungen und funktionslosem Organ → 1. Monat zelluläre Abstoßungsreaktion Typ Borderline → 3. Monat Auftreten von Klasse I, A 30 und Klasse II, DR 53, DQ 2 DSA → zeitgleiche Nephrektomie bei akut symptomatisch werdendem Organ

4.9.18. Einzelfallanalyse Patient 18:

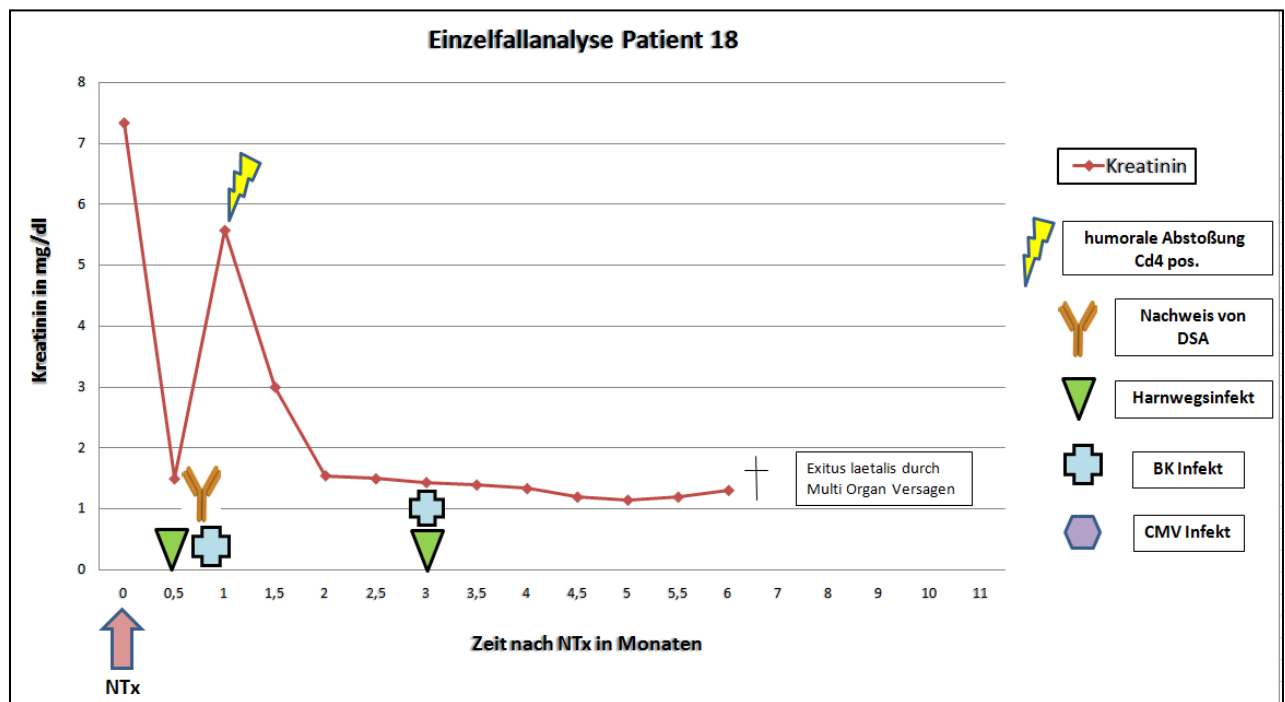


Abbildung 46: Einzelfallanalyse Patient 18

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 71 Jahre alte weibliche Patientin, Wartezeit 28 Monate, PRA 0%, Mismatch A 2, B 2, DR 1 (gesamt 5), allogene Ersttransplantation im Rahmen des ESP

OP-Daten:

Leichennierenspende, 66-jährige Spenderin, CIT 310 Min. (5 Std. 10 Min.), Operationsdauer 255 Min., stark ausgeprägte Gefäßarteriosklerose, initial prompte Funktionsaufnahme

Initiale Immunsuppression:

Antithymocytenglobulin, MMF und Steroide

DSA-Nachweis:

1. Monat - Donor-spezifische Antikörper Klasse II, DR 7

Abstoßungsreaktion:

1. Monat - C4d-pos. humorale Abstoßung

Bewertung des Falles:

Die ältere Patientin mit stark arteriosklerotischen Gefäßveränderungen und noch akzeptablem Mismatch wurde im Rahmen des ESP-Programmes einer allogenen Ersttransplantation zugeführt.

Eine kurze Wartezeit, fehlende Vorimmunsierung sowie die sehr kurze kalte Ischämiezeit sind positive Einflussfaktoren im Rahmen dieser Transplantation.

Das Transplantat zeigte initial eine suffiziente Funktionsaufnahme, wobei die Retentionsparameter in den ersten 2 Wochen deutlich abfielen und ein minimales Kreatinin von 1,5 mg/dl zu verzeichnen war. Die begonnene immunsuppressive Therapie wurde ebenfalls gut vertragen.

In der Zeit um den 1. Monat post transplantationem war schließlich ein sprunghafter Kreatininanstieg zu verzeichnen. Eine begleitende BK-Virus-Infektion sowie ein Harnwegsinfekt mit steigenden Infektparametern traten im gleichen Zeitraum auf.

In Folge dieses Anstieges war eine Abstoßungsreaktion anzunehmen. Diese wurde schließlich histologisch gesichert und als humorale antikörpervermittelte Abstoßung charakterisiert.

Die Patientin erhielt daraufhin eine Antikörperbehandlung mit Rituximab. Im Rahmen dessen waren der Kreatininwert auf einen Wert von um die 2 mg/dl gesunken.

Auch im 3. Monat nach NTx waren noch BK-Virus und Harnwegsinfekt zu detektieren, welche allerdings zu dieser Zeit akut zu keinem klinischen Korrelat führten.

Zwischen 3. und 6. Monat post Tx erfolgten weitere Aufnahmen bei Platzbauch, Pneumonie und unteren gastrointestinalen Blutungen bei bestehenden Rektumvarizen.

6 Monate nach Nierentransplantation wurde die Patientin bei deutlicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes erneut aufgenommen, wobei sich ihr klinischer Zustand rasch verschlechterte. Bei Kreislaufinsuffizienz und steigenden Infektparametern wurde die Patientin schließlich auf die internistische Intensivstation verlegt und im Rahmen eines septischen Krankheitsbildes behandelt.

Es kam zu einer raschen respiratorischen Insuffizienz mit steigendem Katecholaminbedarf, worunter die multimorbide Patientin trotz intensivmedizinischer Therapie in der Folge an einem Multiorganversagen verstarb.

Kausalität:

Nicht vorimmunisierte Patientin, transplantiert im Old for Old Programm bei mäßigem Mismatch → 1. Monat Donor-spezifische Antikörper Klasse II, DR 7 → 1. Monat C4d pos. Abstoßungsreaktion humoralen Typs → kurzzeitige Erholung bei weiterhin schwelenden Infekten und bestehender Immunsuppression → stationäre Aufenthalte bei schwerer Pneumonie, unterer GI-Blutung und Platzbauch → 6 Monate post NTx Exitus letalis im Multi-Organ-Versagen bei septischem Krankheitsbild

4.9.19. Einzelfallanalyse Patient 19

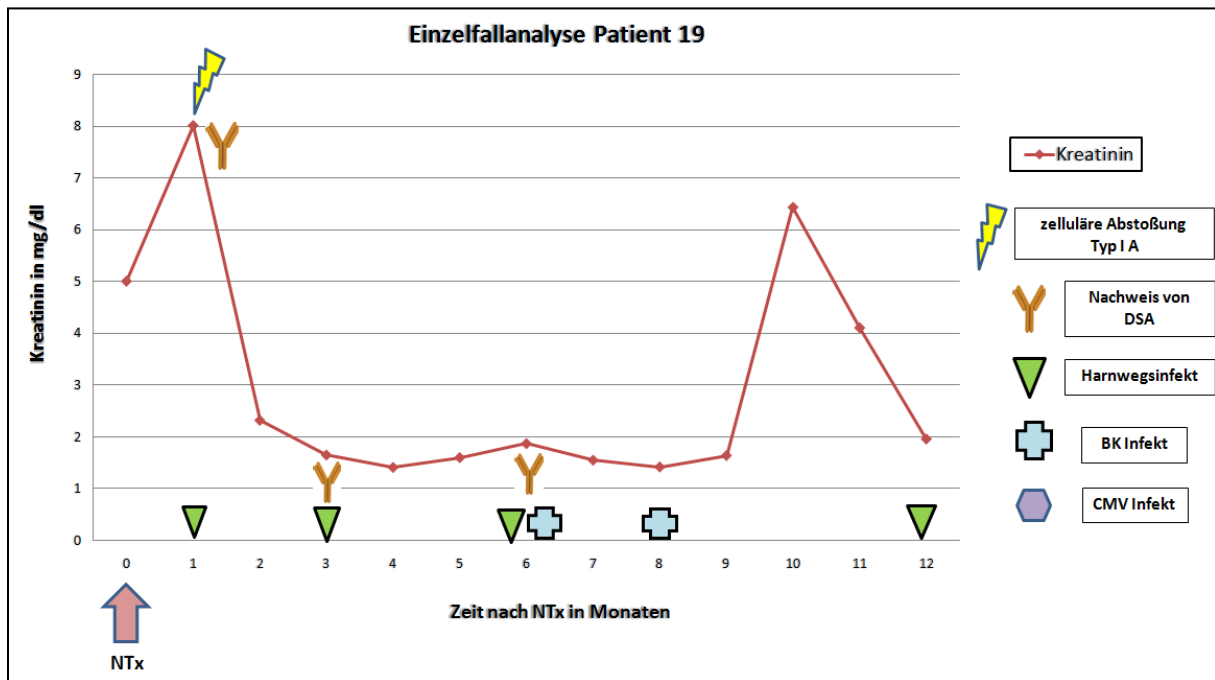


Abbildung 47: Einzelfallanalyse Patient 19

Patientensteckbrief:

Bei Transplantation 44 Jahre alte weibliche Patientin, Wartezeit 20 Monate, PRA 20%, Mismatch A 1, B 2, DR 0 (gesamt 3), allogene Zweittransplantation, 1. Transplantat versagt bei Urosepsis, Transplantatnephrektomie 1 Jahr nach NTx

OP-Daten:

Leichennierenspende, 61-jährige Spenderin, CIT 855 Min. (14 Std. 15 Min.), Operationsdauer 423 Min., initial keine Funktionsaufnahme

Initiale Immunsuppression:

Basiliximab, MMF, Tacrolimus und Steroide

DSA-Nachweis:

1., 3. und 6. Monat - Donor-spezifische Antikörper Klasse I, B 7, B 81, B 61

Abstoßungsreaktion:

1. Monat - zelluläre Abstoßung vom Typ I A nach Banff-Klassifikation

Bewertung des Falles:

Die durch eine vorangegangene Nierentransplantation vorimmunisierte Patientin zeigte initial keine Transplantatfunktion.

Bei anhaltender Funktionslosigkeit wurde unter dem Verdacht einer akuten Abstoßungsreaktion eine Nierenpunktion durchgeführt.

Das histologische Ergebnis bestätigte eine T-zellvermittelte Abstoßung vom Typ I A nach Banff-Klassifikation, welche mittels Cortison-Stoßtherapie erfolgreich behandelt werden konnte. In der Folge nahm die Ausscheidung immer mehr zu und die Retentionsparameter sanken deutlich bis schließlich ein Kreatinin von 1,8 mg/dl als Baseline zu verzeichnen war.

In 6. Monat wurde erstmals eine Infektion mit Polyomavirus festgestellt. Dieser war ebenfalls um den 8. Monat post NTx verifizierbar und scheint in der Folge gemeinsam mit einem wiederkehrenden Harnwegsinfekt für einen neuerlichen Kreatininanstieg verantwortlich gewesen zu sein.

In Kenntnis der BK-Infektion reduzierte man die MMF-Dosis und konnte damit höchstwahrscheinlich die Immunreaktion in adäquater Weise steigern. Das BK-Virus konnte vom körpereigenen Immunsystem suffizient bekämpft werden und war im Serum unter gleichzeitiger Normalisierung des Kreatinins nicht mehr nachweisbar.

Donor-spezifische Antikörper konnten entgegen der Annahme nach dem 6. Monat ebenfalls nicht mehr nachgewiesen werden.

Kausalität:

Durch vorangegangene NTx vorimmunisierte Patientin → 1. Monat DSA Klasse I, B 7, B 81, B 61, ebenfalls nach 3 und 6 Monaten → 1. Monat in Folge von DSA gesicherte Abstoßungsreaktion Typ I A vom zellulären Typ nach Banff → 6.-8. Monat BK-Infektion mit kurzzeitiger Nierendysfunktion → anschließend suffiziente Transplantatfunktion

4.9.20. Zusammenfassung Einzelfallanalysen

Die Einzelfallanalysen zeigten eindrucksvoll die multifaktorielle Genese der Abstoßungsreaktion, sowie die Muster, welche eine Entstehung von DSA begünstigen.

Als Einflussfaktoren für die Entstehung von Abstoßungsreaktionen und DSA Entwicklung sind vor allem die vor der Transplantation bestehende Immunisierung, die individuelle Schwankung des Immunsuppressionsspiegel, sowie die Anpassung bzw. die Reduktion der immunsuppressiven Dosis zu sehen.

5. Diskussion

5.1. Charakteristika der DSA-Patientengruppe

5.1.1. Quantitative und temporäre Bewertung des DSA-Auftretens

Diese Arbeit befasst sich im speziellen mit der klinischen Relevanz Donor-spezifischer Antikörper nach Nierentransplantation.

Um die Auswirkungen der Entwicklung von DSA nach Transplantation analysieren zu können, war es notwendig, das Gesamtkollektiv in zwei zu vergleichende Gruppen zu unterteilen. So erhielten wir eine Gruppe von DSA-Patienten und eine Gruppe von Patienten, die keine spezifischen Antikörper entwickelten.

In unserer Untersuchung zeigten 37 Patienten Donor-spezifische Antikörper innerhalb des ersten Jahres nach NTx. Dies entspricht einem Anteil von 17% bezogen auf die Gesamtpatientenanzahl von 218.

In anderen Arbeiten differierten die Aussagen zur generellen Häufigkeit von DSA, ungeachtet des genauen Zeitpunktes des Auftretens, zum Teil stark. Hierbei konnten in großen Übersichtsarbeiten Anteile von 5% bis zu 32% an de novo DSA detektiert werden [55] [56] [57].

Daher ist es besonders naheliegend, zum Zwecke der Bewertung unserer Ergebnisse, den Vergleich mit Arbeiten zu suchen, welche explizit über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von DSA nach einem Jahr berichten.

Richtet man das Augenmerk besonders auf jene Studien, so bewegt sich der prozentuale Anteil von DSA-Patienten nach einem Jahr in ganz ähnlichem Rahmen wie dies auch unsere Beobachtungen ergaben.

In einer Arbeit mit nahezu identischer Patientenzahl von Rebellato et al. wurde eine DSA-Häufigkeit von 12,1% festgestellt [58]. Everly et al. konnten in 11% der Fälle im ersten Jahr nach NTx DSA detektieren [59].

Eine Studie aus dem Jahr 2013 zeigt einen DSA-Patienten-Anteil von 22,2% unter allen beobachteten Patienten im ersten Jahr [60], und eine weitere aktuelle Arbeit aus 2014 detektiert sogar einen 35%igen Anteil von DSA-Patienten [61].

Grundsätzlich muss wohl davon ausgegangen werden, dass in zukünftigen Studien die Anzahl der Patienten mit detektierbaren DSA tendenziell zunehmen wird. Dies ist dabei vor allem auf die höhere Sensitivität der neuen Nachweismethoden mittels Festphasen-Assay zurückzuführen [35] [62].

In unserem Kollektiv trat die größte monatliche Anzahl von neu detektierten spezifischen Antikörpern sogleich im 1. Monat nach NTx auf.

Über ein Viertel aller im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten identifizierten DSA-Patienten hatten diese Antikörper bereits im 1. Monat nach Transplantation entwickelt.

Dieses Ergebnis lässt sich mit einer Akutreaktion des Empfängerimmunsystems auf die körperfremden Spenderzellen des transplantierten Organs schlüssig erklären.

Hierbei führt der Stimulus des Fremdorgans in beeindruckend kurzer Zeitspanne zu einer relevanten Antikörperproduktion, welche sich spezifisch gegen die Spenderzellen der Transplantatniere richten. Aus dieser Beobachtung lässt sich letztlich auch folgern, dass ein Monitoring der spezifischen Antikörper schon kurze Zeit nach Transplantation eine sinnvolle Maßnahme darstellt und daher als Routinescreening anzuraten ist.

Der Vollständigkeit halber soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass es sich in zwei Fällen der neu detektierten DSA um Antikörper handelte, welche aus bereits vor Transplantation gewonnenen Patientenserum nachgewiesen wurden.

Heute weiß man aus zahlreichen Untersuchungen, dass präformierte DSA nicht zwangsläufig zu einem positiven zellbasierten Crossmatch führen müssen. Sofern die spezifischen Antikörper nicht befähigt sind das Komplementsystem zu aktivieren, bleibt der routinemäßig vor NTx durchgeführte CDC negativ und es besteht damit keine Kontraindikation für eine Transplantation [63].

Dennoch sind präformierte DSA häufig mit einem schlechteren Outcome in Bezug auf Transplantatfunktion und Graft-Survival assoziiert. Die folgende Quelle spricht von einer 24% höheren Abstoßungsrate im Falle von präformierten DSA im Vergleich zu Patienten, welche frei von Antikörpern sind [47]. Angesichts dieser Erkenntnisse scheint der Ruf einiger Autoren nach verbesserten Analyseverfahren vor Transplantation mittels Luminex- oder endothelzell-basiertem Crossmatch durchaus berechtigt [64].

Die „European Renal Best Practice Transplantation Guidelines“ empfehlen jene Maßnahmen hingegen derzeit nicht und fordern zusätzliche Evidenz für diese neuartige Form des Crossmatch [65].

Die Gesamtauswirkungen dieser Maßnahme sind für das Vergabeverfahren und besonders für die betroffenen Patientin nur schwer abzusehen. Vermutlich müsste damit gerechnet werden, dass viele vorimmunisierte Patienten in der Folge kein Spenderorgan mehr erhalten würden.

In diesem Zusammenhang soll auch darauf hingewiesen werden, dass nicht alle Donor-spezifischen Antikörper zwangsläufig mit einem schlechteren Outcome verbunden sein

müssen. Man nimmt an, dass hierbei eben jene Fähigkeit der Antikörper zur Aktivierung des Komplementsystems eine entscheidende Rolle in der Pathogenität spielt [31] [63] [66].

Betrachtet man im weiteren Verlauf die Entwicklung des DSA-Auftretens nach dem 1. Monat, ist eine stete Abnahme der neu detektierbaren DSA zu verzeichnen, sodass in den Monaten 6 bis 12 rechnerisch nur noch ein neuer Patient pro Monat mit de novo DSA auffällt. Im Bezug auf ein langfristiges Auftreten von Antikörpern im Zeitverlauf, ist im Allgemeinen mit der höchsten Inzidenz von de novo DSA im 1. Jahr nach Transplantation zu rechnen [58]. Gerade Patienten mit niedrigem immunologischem Risikoprofil entwickeln dabei Beobachtungen zufolge häufig Donor-spezifische Antikörper innerhalb der ersten sechs Monate [67]. In den folgenden Jahren treten annähernd konstante Inzidenzen von neu detektierten DSA auf [34], wobei sich diese gemäß nachfolgend zitierter Studie um die 5% bewegen [58].

Nimmt man, ausgehend von unseren Ergebnissen, ein prospektiv ähnliches Auftreten von DSA an, wie dies in den letzten 6 Monaten unseres Beobachtungszeitraumes der Fall war, so errechnet sich bei gemittelt 12 Patienten pro Jahr eine Inzidenz von 5,5% de novo DSA für unser Kollektiv in den folgenden Jahre. Dieses Ergebnis ist damit fast eins zu eins mit den Analysen von Rebellato et al. vergleichbar.

Nur wenige Arbeiten führten bisher DSA-Analysen in solch zeitnaher Folge zur Transplantation durch. Ebenfalls waren in vielen Auswertungen lange Intervalle zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten zur Antikörperbestimmung zu beobachten.

Wann Donor-spezifischen Antikörper durchschnittlich zuerst detektiert werden können, variiert aus diesem Grunde stark. Abhängig davon, zu welchem Zeitpunkt die Datenerfassung begann, führen technisch apparative Neuerungen und Verbesserungen in der Sensitivität von Auswertungsverfahren zusätzlich zu Ergebnisdifferenzen [35].

Diese Beobachtung machte auch eine Übersichtsarbeit, welche für die hierin betrachteten Zentren einen Durchschnittszeitpunkt des DSA-Erstauftretens von 8 Monaten bis zu 4 Jahren ermittelte [68].

Aufgrund ihres Studiendesigns kann wohl am ehesten die Arbeit von De Kort et al. mit den von uns vorgelegten Daten verglichen werden. Diese berichtet von einer medianen Erstdetektion Donor-spezifischer Antikörper nach 3,8 Monaten [69].

5.1.2. Analyse der spezifischen DSA-Merkmale

Ein weiteres, derzeit viel beachtetes Thema, ist die Analyse der festgestellten DSA-Klassen und deren Auswirkungen auf die Transplantatfunktion.

Summiert man alle detektierbaren gegen das Transplantat gerichteten Antikörper der von uns betreuten Patienten, so traten dabei in 2/3 der Fälle Klasse II DSA auf und nur in 1/3 der Fälle spezifische Antikörper der Klasse I. Es konnten demnach generell betrachtet, signifikant häufiger Antikörper der Klasse II festgestellt werden.

Einige Studien berichten, dass Klasse II DSA im Rahmen der Nierentransplantation mit einem erheblich schlechteren Outcome assoziiert sind. Gerade die Rate der Abstoßungen unter Patienten, die ausschließlich Klasse II Antikörper zeigten, soll gegenüber den Patienten signifikant erhöht sein, welche lediglich Klasse I Antikörpern entwickeln [70] [60].

In unserer Auswertung konnten wir keinen überproportionalen Anteil von Abstoßungen für die Klasse I, Klasse II oder die Kombination aus Klasse I und II nachweisen (siehe hierzu Anhang).

Besonders lohnenswert erscheint in diesem Zusammenhang auch ein Blick darauf, wie viele Patienten nur eine der beiden DSA-Klassen aufweisen und bei welchem Patientenanteil Klasse I und II DSA detektiert wurden.

Anteilig hatten hierbei in unserem Kollektiv 67% der Patienten ausschließlich DSA der Klasse II. Bei 22% der Patienten wurden ausschließlich Klasse I DSA detektiert und in 11% der Fälle konnten sowohl Klasse I als auch Klasse II Antikörper festgestellt werden.

Die nachfolgende Aufstellung zeigt das Auftreten der DSA-Klassen im Literaturvergleich:

	Anteile der von Patienten entwickelten DSA-Klassen in%			
	Klinikum Augsburg	Caro-Oleas et al. [71]	Dieplinger et al. [61]	de Kort et al. [69]
Klasse I DSA	22	33	33	30
Klasse II DSA	67	51	34	42
Klasse I + II DSA	11	16	33	28

Tabelle 39: Literaturvergleich DSA-Klassen

Im Vergleich zu anderen Arbeiten traten damit bei den von uns beobachteten Patienten tendenziell häufiger Donor-spezifische Antikörper der Klasse II auf.

Weniger häufig detektiert wurden in unserem Kollektiv singuläre Antikörper der Klasse I und Antikörper der Klasse I und II in Kombination.

Allen Auswertungen war jedoch gemein, dass Klasse II DSA stets die größte Gruppe an detektierten Antikörpern stellten, gefolgt von singulärem Auftreten der Klasse I Antikörper. Am wenigsten häufig wurde dabei die Kombination von Klasse I und Klasse II Antikörpern festgestellt.

Eine nicht minder interessante Auswertung lässt die Analyse der DSA-Subgruppen zu.

In unserem Kollektiv stellten dabei die Antikörper der DQ-Subgruppe mit rund 36%igem Anteil an den insgesamt aufgetretenen DSA-Untergruppen die stärkste Fraktion.

Weiterhin konnten 27% der spezifischen Antikörper der DR-Subgruppe zugeordnet werden.

Aus der Literatur ist zu erfahren, dass gerade DQ-Antikörper eine besondere Gefahr für das Transplantat darstellen können. Die Abstoßungsrate sowie die Transplantatverlusten sind demnach unter Patienten mit DQ-DSA deutlich erhöht [41] [72].

Diese Beobachtung wird durch die frühen Erkenntnissen von Gibbs et al. gestützt, wonach die DQ-Antigen Expression auf den endothelialen Zellen nach NTx zunimmt [73].

Dies könnte eine mögliche Erklärung für die besonders schädigende Wirkung von DQ-Antikörpern liefern. In Übereinstimmung mit den von uns vorgelegten Ergebnissen, stellten die DQ-Antikörper auch in zahlreichen weiteren Arbeiten die größte DSA-Subgruppe dar [68] [72] [74].

Warum dem so ist, kann nicht mit letzter Sicherheit gesagt werden. Als mögliche Ursachen werden das schlechte Mismatch bzw. Monitoring für den DQ-Locus, denaturierte Antigene in den Single- Beats sowie technische Unwägbarkeiten diskutiert [74] [68].

In manchen Fällen gestaltet sich die Detektion von Donor-spezifischen Antikörpern auch heute noch äußerst schwierig. Einige Studien machen deutlich, dass bei Patienten mit histologisch höchstwahrscheinlich erscheinender humoraler Abstoßung , keine oder nur sehr geringe Antikörpertiter nachweisbar waren [75].

Eine Theorie geht davon aus, dass Antikörper gerade in akuten Phasen der Abstoßung deshalb so schwer zu detektieren sind, weil sie sich vorwiegend im Transplantat aufhalten und dort in gewisser Weise „gebunden“ sind. Aus diesem Grund soll es einigen Arbeiten zufolge vorkommen, dass Antikörper im zirkulierenden Kreislauf zu diesem Zeitpunkt nicht nachweisbar sind [76].

Die Autoren begründen diese Vermutung vor allem mit der Beobachtung, dass nach einer erfolgten Nephrektomie bei einigen Patienten sehr hohe Antikörperspiegel zu detektieren waren, welche sich zuvor bei in situ befindlichem Transplantat nicht nachweisen ließen [77].

5.2. Zusammenschau Einzelfallanalyse und Therapieausblick

Im nachfolgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse der Einzelfallbeobachtungen zusammenfassend dargestellt werden. Hierbei versuchten wir zu analysieren, welche Faktoren für das Auftreten von DSA prädestinierten.

Bei der Analyse der Patienten mit DSA innerhalb des ersten Jahres waren bei 5 Patienten schon vor einer nachgewiesenen Abstoßung DSA detektierbar.

Bei 13 von 19 Patienten konnten DSA zeitgleich zur Abstoßungsreaktion festgestellt werden.

In weiteren 6 Fällen konnten die spezifischen Antikörper erst im Anschluss an die stattgehabte Rejektion identifiziert werden. Hieran zeigt sich, dass nicht in jedem Fall vor einer Abstoßung DSA nachweisbar sind. Bei einigen Patienten kam es vor, dass die Antikörper erst nach der Abstoßung festzustellen waren. Die meisten Fälle waren allerdings durch eine zeitgleiche Detektion von DSA und Rejektion gekennzeichnet.

Worthington et al. stellten fest, dass in ihrem Kollektiv häufiger zuvor eine Detektion der DSA gelang, sofern die Abstoßungsreaktion mit einem nachfolgendem Transplantatversagen assoziiert war [78].

Gerade Patienten, die vor einer klinisch manifesten Abstoßung Donor-spezifische Antikörper aufweisen, sollten aufgrund ihres erhöhten Risikos für Rejektion, Funktionsverschlechterung und Transplantatverluste, ganz besonders engmaschige Verlaufskontrollen erfahren.

In den nachfolgenden Tabellen 40 und 41 wird dargestellt, welche Ereignisse unter den Patienten der Einzelfallbetrachtung am wahrscheinlichsten zur Entwicklung von DSA geführt haben.

	Gesamtanzahl Dosisreduktionen	Grund für die Dosisreduktion					Spiegel nicht einstellbar bei Kurzdarmsyndrom
		BK- Infekt	Leuko- penie	Spiegel- schwankung	GI- Beschwerden	Komplikationen (Sepsis, MOV)	
Reduktion MMF-Dosis	8	2	2		2	1	1
Reduktion Tac-Dosis	4	1		1		1	1

Tabelle 40: Dosisreduktion Immunsuppression

	Anzahl der Fälle
Vorimmunisierung inklusive PRA > 0%, 2. NTx und präformierte DSA	5
Funktionsloses Organ mit anschließender Reduktion der Immunsuppression	3

Tabelle 41: Gründe für DSA-Auftreten innerhalb der Einzelfälle

In 12 Fällen war eine Reduktion der Immunsuppression zu verzeichnen, die eine Entwicklung von Donor-spezifischen Antikörpern aller Wahrscheinlichkeit nach begünstigte.

3 Patienten erlitten perioperative Komplikationen wie Stenosen, Thrombosen oder eine prolongierte Funktionsaufnahme, welche im weiteren Verlauf eine Transplantatdysfunktion nach sich zogen. In diesen Fällen wurde eine Reduktion der Immunsuppression veranlasst, um weitere Nebenwirkungen zu vermeiden.

Bei 5 Patienten kann vermutlich davon ausgegangen werden, dass eine Vorimmunisierung einen entscheidenden Einfluss auf die Antikörperentwicklung genommen hat.

Welche Therapieansätze zur Behandlung bzw. Prävention von Donor-spezifischen Antikörpern gute Erfolge zeigen, ist derzeit Teil einer intensiven medizinischen Forschung. Hierbei gibt es sowohl Ansätze zur prophylaktischen Behandlung, als auch zur Therapie bei bereits formierten Antikörpern.

Behandlungsansätze sind die Elimination der DSA aus dem Serum mittels Plasmapherese, Immunadsorption und Immunglobulinen. Diskutiert wird auch der Nutzen von Rituximab als anti-CD20 Antikörper, Antithymozten-Antikörper und die therapeutische Splenektomie [79].

Weitere experimentelle Ansätze befassen sich mit Antikörpern wie Bortezomib, die einerseits eine direkte Plasmazellapoptose durch Bindung an das 26S Proteasom initiierten und andererseits den zellulären Pathway so modifizieren, dass weitere Plasmazellen gehemmt werden und damit auch die Produktion von Antikörpern. Ebenfalls zukünftig zum Einsatz kommen könnte der humane monoklonale Antikörper Eculizumab. Er entfaltet seine Wirkung durch eine Hemmung der Aktivierung des C5 Komplementproteins und hemmt damit den gesamten Komplement-Pathway [80].

Derzeit gibt es aufgrund der noch zu geringen Evidenz keine allgemein gültigen Aussagen zu Therapieempfehlungen nach Antikörperbildung, sodass therapeutische Maßnahmen gegenwärtig individuell für den jeweiligen Patienten angepasst werden. Dabei können sich Therapieansätze von Zentrum zu Zentrum teils deutlich unterscheiden.

5.3. Neutrale Faktoren im Sinne eines DSA-Auftretens

Ein Ziel dieser Arbeit war es, aus dem zu analysierenden Datenmaterial Faktoren zu identifizieren, welche Risikofaktoren im Sinne des Entstehens von Donor-spezifischen Antikörpern darstellen.

In dem nun folgenden Abschnitt soll besprochen werden, welchen Einflussgrößen unseren Beobachtungen nach, kein direkter Einfluss auf die Bildung von Donor-spezifischen Antikörpern zuzuschreiben war.

5.3.1. Empfängereigenschaften

Grundlegende Einflussfaktoren für den Erfolg einer Transplantation stellen spezifische Eigenschaften des Empfängers wie Alter, Geschlecht und bereits vergangene Zeitspanne seit Beginn der Dialyse dar.

Was das Empfängeralter betrifft, beobachteten wir ein medianes Alter von 55 Jahren innerhalb der DSA-Gruppe gegenüber einem medianen Alter von 56 Jahren in der Non-DSA-Gruppe. Ebenfalls waren zwischen den jüngsten und ältesten Patienten beider Gruppen nur wenige Jahre Differenz. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Hill et al, welche im Median ebenfalls nur eine zweijährige Differenz zwischen DSA-positiven und DSA-negativen Patienten publizierte [81].

Es lässt sich daher vermuten, dass eine ungleich verteilte Altersstruktur in den zu vergleichenden Gruppen keinen entscheidenden Einfluss auf die nachfolgenden Auswertungen nahm. Weiterhin lässt sich sagen, dass bei den von uns beobachteten Patienten ein besonders junges, respektive ein besonders hohes Alter vermutlich keinen Risikofaktor für das DSA-Auftreten darstellten.

Einen signifikanten Unterschied in der Altersstruktur von DSA-Patienten konnten auch Caro-Oleas et al. bei einem p-Wert von 0,836 nicht feststellen [71].

Stellt man die medianen Wartezeiten von DSA- und Non DSA-Patienten einander gegenüber, ist zu erkennen, dass Patienten, die im ersten Jahr nach NTx spezifische Antikörper gegen das Transplantat entwickelten, im Median 2 Monate länger auf ein Spenderorgan warteten.

Dieser Unterschied erreichte allerdings nach Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test kein signifikantes Niveau. Demzufolge ist nicht davon auszugehen, dass eine lange Wartezeit eine vermehrte Antikörperproduktion bedingt. Ebenfalls wird daraus deutlich, dass das Merkmal Wartezeit mit großer Sicherheit keine relevante Störgröße für weitere Auswertungen darstellt. Auch beeinflusste der Effekt, dass ein hoher Immunisierungsgrad zu einer deutlichen Verlängerung der Wartezeit führt, unsere Auswertung nicht.

In die Analyse der Daten floss weiterhin eine genaue Betrachtung des Empfängergeschlechtes für beide Gruppen mit ein. Hierbei fiel auf, dass in der Gruppe der DSA-Patienten ein um 10% höherer Anteil an weiblichen Patienten zu verzeichnen war als in der Non-DSA-Gruppe.

In der nachfolgenden Testung ergab sich für diese Differenz zwar eine gewisse Tendenz, jedoch konnte in der Auswertung kein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden

Grundsätzlich wäre ein erhöhtes Risiko von weiblichen Organempfängern für die Entwicklung von DSA vorstellbar.

Untersuchungen zufolge kann davon ausgegangen werden, dass 15-20% der singlepara-respektive 50-60% der multipara-Patientinnen relevante Antikörper gegen fetopaternalen Zellen im Laufe ihrer Schwangerschaft entwickeln [82] [83].

Genaue Daten zu vorangegangenen Schwangerschaften liegen uns nicht vor. Jedoch kann bei einer durchschnittlichen Geburtenanzahl von 1,4 Kindern pro Frau [84], davon ausgegangen werden, dass einige unserer Patientinnen im Rahmen einer Schwangerschaft Antikörper entwickelten.

Beobachtungen, die weibliches Geschlecht als Risikofaktor für das Entstehen von DSA werten, sind in der Literatur häufiger zu finden [63] [61]. In einer Studie von Caro-Oleas et al. von 2012 waren 41% der transplantierten Patientin weiblich, in der Gruppe der DSA Patienten waren es jedoch 75% [71].

In unserem Kollektiv konnte damit eine Identifizierung des Geschlechtes als Risikofaktor für DSA-Auftreten nicht mit letzter Sicherheit nachgewiesen werden. Jedoch sind die Tendenzen unserer Ergebnisse sowie die Publikationen namhafter Autoren ein Indiz dafür, dass weibliche Patienten aufgrund ihrer Vorimmunisierung durch Schwangerschaften häufiger DSA entwickeln als männliche Organempfänger.

5.3.2. Spendermerkmale

Weitere Punkte die im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden sollten, waren grundlegende Eigenschaften der Spenderorgane. Auch hier analysierten wir die Verteilung des Spendergeschlechtes für DSA-positive und DSA-negative Patienten.

Es wurde deutlich, dass in den beiden Gruppen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Spendergeschlechtes zu verzeichnen waren. Ein durch das Spendergeschlecht verursachter Einfluss auf die DSA-Entwicklung kann damit nach unseren Daten ausgeschlossen werden.

Eine weitere Fragestellung ergab sich zur Thematik, ob die Organe älterer, respektive jüngerer Spender, eine Auswirkung auf das Auftreten von Donor-spezifischen Antikörpern haben können. Wir untersuchten deshalb die mediane Altersstruktur in beiden Gruppen und stellten die Ergebnisse einander gegenüber.

In der Non-DSA-Gruppe war das mediane Spenderalter 57 Jahre, im Vergleich dazu konnte in der DSA-Gruppe ein Wert von 57,5 Jahren ermittelt werden.

Ähnliche Erkenntnisse lassen sich auch in der Literatur finden, wo das Merkmal „Alter des Spenderorganes“ keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von spezifischen Antikörpern gezeigt hat [38] [81].

Durch die nahezu identische Altersstruktur in den beobachteten Gruppen lässt sich gleichzeitig das Organspenderalter als möglicher Störfaktor für die weiteren Analysen weitestgehend ausschließen.

5.3.3. Allokationsverfahren

Das European Senior Program (ESP / Old for Old Programm) ist ein spezielles Verfahren zur Vergabe von Organen als Alternative zum Eurotransplant Kidney Allocation System.

Hierbei haben sich die Patienten explizit für die Organzuteilung im Rahmen dieses Programmes entschieden und werden deshalb ausschließlich in dieser Liste geführt.

Die Voraussetzungen für die Teilnahme am ESP von Seiten des Organempfängers sind ein Alter > 65 Jahre und die Zustimmung zu diesem speziellen Zuteilungsverfahren.

Für die Vergabe des Organes spielt die regionale Nähe des Spenders zum Transplantationszentrum des Empfängers die entscheidende Rolle, da die kalte Ischämiezeit bei diesem Verfahren möglichst kurz gehalten werden soll [85].

Dies gelingt dabei in der Mehrzahl der Fälle, sodass Patienten, die im Rahmen des ESP transplantiert werden, eine durchschnittlich ca. 5 Stunden kürzere CIT gegenüber einem normalen Vergabeverfahren aufweisen [85].

Generell erhalten die Patienten im ESP nur Organe von Spendern, die ebenfalls älter als 65 Jahre sind. Weiterhin stellt die Mismatchhäufigkeit innerhalb des old for old Programmes kein Auswahlkriterium für die favorisierte Spender-/Empfängerkonstellation dar [86]. Trotz der Tatsache, dass im Rahmen des ES-Programmes die Mismatchanzahl keine Rolle für die Vergabe des Organs spielt, wiesen unseren Auswertungen zufolge die Patienten in der old for old Allokation keine höhere Wahrscheinlichkeit für eine DSA-Entwicklung auf. Einige Studien belegen, dass ältere Patienten eine geringe Rate an akuten Abstoßungsreaktionen zeigen. Im Gegensatz dazu waren bei steigendem Alter kontinuierlich anwachsende Zahlen an infektionsbedingten Todesfällen zu verzeichnen (Abb. 48). Dies legt wiederum den Verdacht nahe, dass Patienten im höheren Alter ein weniger adaptives Immunsystem besitzen und dass sich daraus eine geringere Rate von Antikörperbildung unter ESP-Patienten ergibt [87] [88].

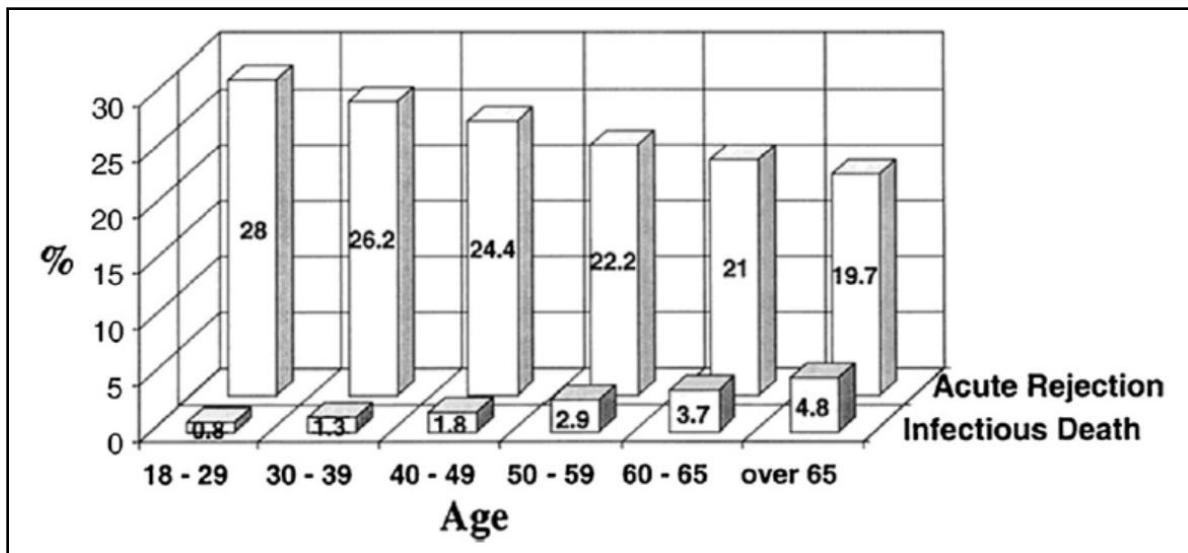


Abbildung 48: Akute Abstoßung und Infekt bedingte Todesfälle im Altersvergleich [89]

Ein entscheidender Faktor, welcher wesentliche Schäden am Spenderorgan verursachen kann, ist die kalte Ischämiezeit. Jede Stunde, welche die ischämische Phase länger andauert, erhöht das Risiko für Transplantatverlust und Tod des Patienten [90].

Aus unseren Daten ging hervor, welcher Anteil der Patienten im Rahmen von Lebendspenden transplantiert wurde. Hierbei ließ sich erwartungsgemäß nachweisen, dass LRD eine signifikant kürzere CIT hatten als andere Zuteilungsverfahren. In der Folge entwickelten 10% der LRD-Patienten Donor-spezifische Antikörper, und bei alle anderen Patienten waren in 18% der Fälle DSA nachweisbar.

Analysiert man die Patienten mit Lebendnierenspende, so hatten diese zwar ein um 8% geringeres Risiko für das Auftreten von DSA als andere Patienten. Ein ausreichender Beleg eines Zusammenhanges ist dies allerdings bei einem p-Wert von 0,383 nicht.

Dieses Ergebnis findet Bestätigung in Übereinstimmung mit anderen Studien, welche ebenfalls eine lange Ischämiedauer nicht als auslösenden Faktor für eine Antikörperbildung identifizieren konnten [81] [71].

5.3.4. Infekte

Besondere Beachtung schenken wir in dieser Arbeit dem Monitoring von Infekten, die in direkter Weise das transplantierte Organ betrafen.

Aus diesem Blickwinkel stellte sich die Frage, ob Infektionen wie CMV, BKV und Harnwegsinfekt, die zweifellos zu immunologischen Reaktionen innerhalb des Transplantates führen können, ein Trigger für die Entstehung von Donor-spezifischen Antikörpern sind.

Dabei wurde die Diagnose Harnwegsinfekt, nachgewiesen durch Erregerdetektion im Mittelstrahlurin, mit dem Erstauftreten von Donor-spezifischen Antikörpern zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten korreliert. Zu keinem der vier Beobachtungszeitpunkte konnte dabei ein Zusammenhang von HWI und DSA-Neuaufreten gesehen werden.

Nach dieser Auswertung ist die Diagnose „Harnwegsinfekt“ damit kein Prädiktor für die Entstehung von spezifischen Antikörpern bei Nierentransplantierten.

Die BK-Nephropathie erlebte von Seiten der Transplantationschirurgie in den letzten Jahren ein zunehmendes Interesse. Vor einigen Jahren war über die generelle Bedeutung dieser Infektionskrankheit für die Transplantationsmedizin noch relativ wenig bekannt. Dies spiegelt sich auch in einem zum Teil lückenhaften Screenings des Polyomaviruses in den ersten Jahren unserer Beobachtung wieder.

Nach neueren Erkenntnissen sind BK-Infektionen mit einem schlechteren Outcome im Sinne von Transplantatüberleben und Transplantatfunktion assoziiert [53] [91]. In der aktuellen Banff-Klassifikation werden 3 Stadien der BK-Nephropathie unterschieden. Dabei ist besonders Stadium 3 mit einem steigenden Kreatinin und einer hohen Transplantatverlustrate im Zeitverlauf verbunden [92].

Nach unserer Testung hatten Patienten mit neu detektierten spezifischen Antikörpern zu drei von vier Analysezeitpunkten ein erhöhtes Risiko gleichzeitig an einem BK-Infekt zu leiden.

Besonders deutlich wurde diese Beobachtung nach dem 1. Monat, wo DSA-positive Patienten zur gleichen Zeit in 29% der Fälle eine BK-Infektion aufwiesen. Hingegen wurde nur bei 10% der DSA-negativen Patienten eine Polyomainfektion diagnostiziert.

Ein aus statistischer Sicht signifikantes Niveau wurde für diesen Monat allerdings mit einem p-Wert von 0,121 nicht erreicht. Wenn man weitere Überlegungen anstellt, wird deutlich, dass ein Zusammenhang zwischen BK-Infektion und DSA-Entwicklung denkbar erscheint.

Ruft man sich ins Gedächtnis, dass die einzige Therapie einer BK-Nephropathie momentan in einer Reduktion der Immunsuppression besteht, so ist eine Risikoerhöhung für DSA-Auftreten unter BK-Virämie durchaus plausibel [93] [94].

Gerade die Einzelfallanalyse macht deutlich, dass bei einigen Patienten mit DSA eine Reduktion der Immunsuppression voranging. Eine BK-Infektion zieht eine Immunsuppressionsreduktion nach sich, weshalb ein DSA-Auftreten begünstigt wird.

Weitere Studien sind deshalb von Nöten, gerade auch um die vorhandenen Informationslücken bezüglich des BK-Status früherer Analysen zu schließen und um mit erhöhten Fallzahlen Störfaktoren weitestgehend zu eliminieren.

Die Infektion mit Zytomegalievirus war ein weiterer Punkt, welchen wir genauer beleuchteten. Vor einigen Jahren hatten Aliello et al. darüber berichtet, dass CMV-Infektionen zur Bildung von gegen Endothelzellen gerichteten Antikörpern führen können [95]. Ob dies auch für die Bildung von Donor-spezifischen Antikörpern zutrifft, galt es zu überprüfen. Im 1. Monat trat unter DSA-positiven Patienten doppelt so häufig eine CMV-Infektion auf als unter DSA-freien Patienten. Zu den nächsten drei Beobachtungszeitpunkten war dieser erhöhte Anteil allerdings nicht mehr festzustellen. Auch für den ersten Monat konnte nach Testung keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen ermittelt werden. Andere Untersuchungen konnten ebenfalls keine Assoziation zwischen CMV und DSA feststellen [61]. Hourmant et al. publizierten ein 4% häufigeres Auftreten von CMV-Infekten innerhalb der DSA-Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz [48].

Die Infektion mit CMV stellt aus immunsuppressiver Sicht keinen derart entscheidenden Einschnitt dar, wie dies die BK-Infektion tut. Denn in den meisten Fällen lässt sich die CMV-Infektion suffizient mittels virostatistischer Therapie behandeln und zwingt nicht zur Immunsuppressionsreduktion [96].

In einer kumulativen Betrachtung der Infektanzahl innerhalb des ersten Jahres war die durchschnittliche Infektanzahl für HW- und BK-Infekt in der DSA-Gruppe erhöht. Für die CMV-Analyse ergab sich ein höheres mittleres Auftreten in der Non-DSA-Gruppe. Auch für diese Auswertungen konnten letztlich keine signifikanten Ergebnisse detektiert werden. Damit hatten DSA-positive Patienten kein höheres Risiko an einer vermehrten Anzahl von Infekten zu leiden als Patienten ohne spezifische Antikörper.

5.4. Prädisponierende Faktoren für die DSA-Entwicklung

In den nachfolgenden Ausführungen sollen Faktoren betrachtet werden, die unseren Untersuchungen nach zu einem vermehrten Auftreten von Donor-spezifischen Antikörpern nach Nierentransplantation geführt haben.

5.4.1. Immunologische Gesichtspunkte

Der immunologische Status eines Patienten spielt bei der Bildung von Antikörpern im Rahmen einer Transplantation eine entscheidende Rolle. Durch die Beobachtung von zahlreichen Studien ist davon auszugehen, dass Patienten, die ein schlechtes Matching gegenüber dem Organspender aufweisen, eine erhöhte Gefahr für die Bildung von HLA-Antikörpern besitzen [41] [97].

In der Einzelanalyse für die HLA-Loci A, -B, -DR war für alle drei Loci eine höhere durchschnittliche Mismatchwahrscheinlichkeit in der DSA-Gruppe festzustellen.

Betrachtet man jeden Locus separat, konnten wir kein Ergebnis nachweisen, welches diese Beobachtung auf dem 95% Niveau bestätigt. Ein signifikantes Ergebnis lieferte jedoch die kumulative Auswertung aller drei Loci.

Gerade der DR-Locus ist laut einigen Studien mit einer vermehrten Antikörperbildung und einem insgesamt schlechteren Outcome assoziiert. Hierbei ist die Relevanz der schädigenden Wirkung eines schlechten MM für die einzelnen Loci, absteigend in folgender Reihenfolge beschrieben worden: DR > B > A [98] [99]. Diesen Erkenntnissen trägt auch die European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group Rechnung. In ihren Leitlinien hält sie fest, dass grundsätzlich ein HLA-identer Spender wünschenswert wäre.

Falls dies jedoch nicht erfüllbar sei, sollte in Zukunft zumindest der DR-Locus eine höhere Gewichtung bei der Organzuteilung gegenüber dem A- und B- Locus erhalten [65].

Ein schlechtes Matching bezogen auf den DQ-Locus, trägt ebenfalls zu einem erhöhten Risiko für die DSA-Entwicklung bei [58].

Nachdem bisher generell kein Matching für den DQ-Locus durchgeführt wird, spricht die Häufigkeit der detektierten DQ-DSA, die wir in unserer Auswertung identifizieren konnten, für die Richtigkeit dieser Aussage.

Betrachten wir für unser Kollektiv die Gesamtmismatchanzahl, so erhalten wir hierfür ein durchschnittliches MM von 3,67 in der DSA-Gruppe, gegenüber einem Wert von 3,09 in der Non-DSA-Gruppe. Dieses Ergebnis hält mit einem p-Wert von 0,031 auch der Prüfung mittels t-Testung stand und ist somit statistisch signifikant.

In nachstehender Tabelle lassen sich die Ergebnis im Literaturvergleich bewerten:

	durchschnittliche Gesamtmismatchanzahl			
	DSA	vs.	Non-DSA	p-Wert
Klinikum Augsburg	3,67	vs.	3,09	0,031
Wiebe et al. [38]	3,28	vs.	2,84	0,009
Hourmant et al. [48]	↑	vs.	↓	<0,001
Dieplinger et al. [61]	3,71	vs.	3,11	0,12

Tabelle 42: Durchschnittliche Gesamtmismatchanzahl im Literaturvergleich

Zusammenfassend ist daher davon auszugehen, dass ein schlechtes Mismatch, generell betrachtet, einen Risikofaktor für die Entstehung von Donor-spezifischen Antikörpern darstellt.

Im Rahmen der immunologischen Betrachtung analysierten wir ebenfalls die Vorimmunisierung der Patienten anhand des PRA-Wertes. Hierbei zeigte sich, dass DSA-positive Patienten durchschnittlich einen höheren prozentualen PRA aufwiesen als Patienten ohne spezifische Antikörper. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Informationen, welche der Literatur zu entnehmen sind. Auch hier neigen Patienten mit Vorimmunisierung häufiger zur Entwicklung von HLA-Antikörpern [98] [100] [101].

Um herauszufinden, ob ein PRA-Wert zu identifizieren ist, bei dem das Risiko eines de novo Auftretens von DSA besonders steigt, schlossen wir zusätzlich zur obigen Auswertung eine weitere Analyse an. Hierbei wurden die Patienten anhand eines Cut-off von 20% PRA zwei Gruppen zugeordnet. Diese Einteilung wählten wir, da auch andere Arbeiten einen PRA kleiner 20% als nur geringe Vorimmunisierung betrachteten [102]. Zusätzlich sind nach Everly et al. Patienten mit einem PRA von mehr als 20% in besonderem Maße der Gefahr eines Transplantatverlustes ausgesetzt [49].

Wir stellten fest, dass gerade Patienten mit einem $PRA > 20\%$ ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung von DSA hatten. Patienten mit $PRA < 20\%$ hingegen hatten im Vergleich dazu ein deutlich geringeres Risiko. Somit lässt sich sagen, dass Patienten in der DSA-Gruppe im Durchschnitt häufiger eine Vorimmunisierung zeigten und dass das Risiko spezifische Antikörper zu entwickeln mit einem steigenden PRA-Wert sukzessive zunimmt.

Die wiederholte Transplantation ist ebenfalls wie vorangegangene Transfusionen oder Schwangerschaften eine Form der Vorimmunisierung.

Süsal et al. fanden in 64% der Patienten mit Zweittransplantation präformierte IgG Antikörper, wohingegen Ersttransplantierte lediglich in 17% der Fälle eine Vorimmunisierung zeigten. Dieses Risiko nahm mit der Häufigkeit der Transplantationen stetig zu [83].

Zahlreiche andere Arbeiten konnten ebenfalls, eine deutliche Risikoerhöhung für ein DSA-Auftreten in der Gruppe der Zweittransplantierten detektieren [98] [81] [71].

5.4.2. Initiale Immunsuppression

Eine entscheidende Rolle in der Vermeidung der Entstehung von Donor-spezifischen Antikörpern spielt eine suffiziente pharmakologische Therapie.

Aus dieser Sicht und aus der zuvor gemachten Beobachtung, dass gerade die frühe Phase nach Nierentransplantation für die DSA-Entwicklung prädestiniert ist, nimmt die initiale Immunsuppression einen ganz besonderen Stellenwert in der Nachsorge der Patienten ein.

In unserer Auswertung verglichen wir drei unterschiedliche Immunsuppressionsschemata, die bei unseren Patienten Anwendung fanden und untersuchten, ob eine bestimmte Kombination dieser Pharmaka einen Einfluss auf die Entstehung von DSA hat.

Die Zuteilung der Patienten in die jeweilige Gruppe des Immunsuppressionsschemas erfolgte anhand des vorbestehenden Immunisierungsgrades.

Patienten ohne relevante Vorimmunsierung mit einem PRA < 10% erhielten zur initialen Therapie Steroide, MMF, Basiliximab, CyA (Protokoll I) und entwickelten in 19% der Fälle DSA. Bemerkenswert ist dabei, dass Patienten mit höherem immunologischem Risikoprofil (PRA 10 – 30%), welche Steroide, MMF, Basiliximab, Tac (Protokoll II) zur Therapie erhielten, nur in 13% der Fälle DSA entwickelten.

Betrachtet man die Risikokonstellation der mit Protokoll II behandelten Patienten, so würde man erwarten, dass es in dieser Gruppe häufiger zum Auftreten von Antikörper kommt als in der Gruppe derer, die nach Protokoll I behandelt wurden. Den einzigen Unterschied in beiden Therapien stellt dabei die Behandlung mit Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A dar.

Wie in zahlreichen anderen Studien konnte auch unsere Testung nicht mit 95%iger Sicherheit die Überlegenheit eines der untersuchten spezifischen Immunsuppressionsregimes liefern [98] [103] [61]. Die erhobenen Daten können jedoch einen Hinweis darauf geben, dass einige Patienten von einem angepassten Therapieregime profitieren.

Im Hinblick auf die Ergebnisse unserer Auswertungen wird in Kürze unter Zusammenarbeit aller beteiligten Disziplinen am Transplantationszentrums Augsburg entschieden, ob zukünftig auch bereits bei Patienten mit niedrigem immunologischen Risikoprofil (Protokoll I) eine initiale Therapie mit Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A nach NTx begonnen wird.

Ein ähnliches Vorgehen schlägt auch die KDIGO in den neuesten Leitlinien zur Immunsuppression nach Nierentransplantation vor. Hierbei wird der Einsatz von Tacrolimus innerhalb der Klasse der Calcineurininhibitoren als Mittel der ersten Wahl gesehen [50].

Unserer Analyse zeigte ebenfalls, dass gerade Patienten mit einem PRA-Wert von > 20% besonders gefährdet für eine DSA-Entwicklung sind.

Als Konsequenz aus diesen Ergebnissen wird nun im Transplantationszentrum Augsburg die Zuteilung zum Behandlungsprotokoll III (hohes immunologisches Risiko) nicht mehr wie zuvor bei einem PRA von >30% erfolgen. Zukünftig werden bereits Patienten, welche einen PRA von > 20% aufweisen mit dem erweiterten Immunsuppressionsschema Steroide, MMF, Tacrolimus und Thymoglobulin behandelt.

Durch diese Maßnahme wird eine größere Anzahl von Patienten eine Behandlung nach erweitertem Immunsuppressionsschema unter der Verwendung von Thymoglobulinen erhalten. Wir hoffen damit gefährdeten Patienten einen besseren Schutz gegenüber der Entwicklung von Donor-spezifischen Antikörpern und deren schädigender Wirkungen zu ermöglichen.

5.4.3. Dosisreduktion der Immunsuppression

Im Rahmen der Einzelfallanalyse wurde deutlich, dass 12 Patienten nach einer Dosisreduktion der Immunsuppression DSA entwickelten. Diese Reduktion der Medikation war dabei verschiedenen Gründen geschuldet, unter anderem massiven gastrointestinalen Nebenwirkungen. In unserer Betrachtung und auch in anderen Arbeiten war hierfür MMF tendenziell häufiger verantwortlich als andere Immunsuppressiva [104].

Weitere Nebenwirkungen, welche eine Dosisreduktion notwendig machten, waren starke Medikamentenspiegelschwankungen, das Auftreten einer Leukopenie sowie eine drohende Sepsis. Auch im Rahmen der Behandlung eines BK-Infektes wurde in zwei Fällen die Immunsuppression reduziert.

Aus unserer Sicht sind Patienten mit einer im Serum nachweisbaren BK-Virämie einer erhöhten Gefahr von Antikörperauftreten ausgesetzt. BK-Patienten bedürfen daher ebenfalls einer ganz besonderen Aufmerksamkeit in der Nachsorge. Diesen Ergebnissen zufolge muss wohl davon ausgegangen werden, dass gerade nach einer Reduktion der Immunsuppressionsdosis die Gefahr einer DSA-Entwicklung erheblich steigt. Die gleiche Beobachtungen machten auch Almeshari et al., die ebenfalls eine gesteigerte Rate von Patienten mit DSA nach einer Reduktion von Immunsuppressiva identifizierten. Zusätzlich beschrieben Almeshari ein erhöhtes Risiko für Patienten mit schlechter Compliance [105]. Somit kann man festhalten, dass bei 1/3 der Patienten der Einzelfallbetrachtung vor dem Auftreten von DSA eine Dosisreduktion der immunsuppressiven Therapie zu verzeichnen war.

Diese hat aller Wahrscheinlichkeit nach die Bildung von Donor-spezifischen Antikörpern innerhalb des ersten Jahres begünstigt. In einigen Fällen lässt sich aufgrund von gravierenden Nebenwirkungen eine außerplanmäßige Reduktion der Immunsuppression nicht vermeiden. Diese sollte allerdings nur in einem Transplantationszentrum in den Händen des Erfahrenen erfolgen und eine kontrolliert stufenweise Reduktion unter engmaschigem Monitoring der Antikörper beinhalten.

5.4.4. Organqualität

Ein überraschendes Ergebnis lieferte die Analyse der Qualität der Organe gemessen am prä transplantationem bestimmten Kreatininwert.

Wir gingen bei einem zuletzt gemessenen Kreatinin des Spenders von >3 mg/dl davon aus, dass sich der Patient im akuten Nierenversagen befand. In den Leitlinien der KDIGO von 2012 ist ein akuter Kreatininanstieg um das Dreifache des Ausgangswertes als akutes Nierenversagen definiert [106], sodass bei zuvor Nierengesunden Patienten bei einem Kreatinin von 3 mg/dl mit hoher Sicherheit von einem akuten Nierenversagen gesprochen werden kann.

Innerhalb der Beobachtungszeit erhielten 15 Patienten eine Niere, welche sich zuvor im akuten Versagen befand. Von diesen 15 entwickelten 5 Patienten später Donor-spezifische Antikörper. Damit erhielten DSA-positive Patienten in 13,5% der Fälle eine deutlich vorgeschädigte Niere, wohingegen nur 5,5% der DSA-negativen Patienten eine Niere mit zuvor detektiertem akuten Versagen erhielten. Die Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test ergab dabei einen Wert von $p = 0,08$ und verfehlte damit nur knapp das Signifikanzniveau.

Versucht man für diese Beobachtung einen pathophysiologischen Erklärung zu finden, so könnte eine durch akutes Nierenversagen provozierte Zellschädigung vor Explantation dazu geführt haben, dass die Empfängerzellen post transplantationem eine verstärkte immunologische Reaktion gegen die Transplantatzellen zeigen und infolgedessen häufiger spezifische Antikörper gebildet werden.

Aus unserer Sicht wäre es daher wünschenswert, diesen Zusammenhang in weiteren Studien nochmals genauer zu untersuchen.

5.5. Auswirkungen Donor-spezifische Antikörper auf Organfunktion und Gesamtoutcome

Im nachfolgenden Abschnitt soll aufgearbeitet werden, welche Konsequenzen die Entwicklung von Donor-spezifischen Antikörpern auf die Patienten unseres Kollektivs hatten.

5.5.1. Nierenfunktionsparameter

Ein Maß für die Funktionsleistung der Niere ist die Bestimmung des Kreatinins. In unserer Analyse verglichen wir für beide Gruppen die medianen Kreatininwerte 1 Jahr post NTx. Hierbei wurden nur Patienten inkludiert, welche eine stabile Transplantatfunktion hatten, da andernfalls ein realistischer Vergleich des Kreatinin nicht möglich wäre.

Selbst nachdem Patienten mit schlechtem Outcome von der Auswertung ausgeschlossen wurden, hatten die Patienten der DSA-Gruppe ein mehr als 10% höheres Serumkreatinin als Patienten ohne spezifische Antikörper ($p = 0,039$).

Die überwiegende Zahl der bisher zu dieser Frage Stellung nehmenden Arbeiten beschreibt ein erhöhtes Kreatinin von Patienten mit Antikörpern. In einigen Fällen erreicht das Ergebnis allerdings keine statistische Signifikanz [61] [81] [107]. Eine Vielzahl anderer Studien konnte hingegen ebenfalls einen rechnerisch eindeutigen Beweis für diese Beobachtung liefern [74] [108] [98] [109] [110].

Auch unsere Analyse der GFR ein Jahr post NTx ergab eine deutlich schlechtere Nierenfunktion unter DSA-Patienten. Eine um fast 9 ml/min/1,73m² schlechtere Filtrationsleistung der Transplantatnieren auf 36,6 ml/min/1,73m² unter Patienten mit spezifischen Antikörpern belegt ebenso wie in anderen Arbeiten die schädigende Wirkung von DSA auf die Nierenfunktion [111] [108].

Weiterhin war in diesem Zusammenhang folgende Frage von besonderem Interesse:

Wie viele Patienten sind im Verlauf eines Jahres erneut dialysepflichtig geworden?

Es zeigte sich bereits für den 1. Monat, dass in der DSA-Gruppe bei mehr Patienten dauerhaft eine Hämodialyse durchgeführt werden musste, als in der Gruppe der Patienten ohne DSA.

Besonders ausgeprägt erwies sich diese Differenz 12 Monate nach erfolgter Transplantation. Zu diesem Zeitpunkt waren 4% der Non-DSA-Patienten auf die Behandlung mittels Dialyse angewiesen, wohingegen 24% der DSA-positiven Patienten diese Therapie benötigten.

Folglich hatten Patienten mit Donor-spezifischen Antikörpern gegenüber DSA-negativen Patienten ein sechsfach höheres Risiko nach 12 Monaten erneut dialysepflichtig zu sein.

Anhalt für eine vermehrte Dialysepflichtigkeit von DSA-Patienten liefert auch die Studie von Caro-Oleas et al., welche eine Dialyserate von 18,4% unter DSA-Patienten gegenüber einer 7,3%igen Rate für nicht DSA-Patienten publiziert [71].

Schon sehr früh belegten Untersuchungen, dass eine erfolgreiche Nierentransplantation dem betroffenen Patienten einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber einer fortgeführten Dialysebehandlung verschafft [112]. Das oberste Ziel der Transplantationsmedizin ist es daher, einen erneuten Rückfall zur Dialyse zu vermeiden. Ähnlich wie andere Studien mit identischem Beobachtungszeitraum konnten wir für das 1. Jahr post NTx einen Überlebensvorteil für Patienten ohne DSA nicht nachweisen [77] [81]. Einzelne Studien berichten allerdings auch schon nach kürzerer Beobachtungszeit von einem erhöhten Mortalitätsrisiko für Patienten mit positivem DSA-Befund [34].

Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist davon auszugehen, dass Patienten ohne DSA auf lange Sicht ein besseres Überleben zeigen als Patienten mit spezifischen Antikörpern. Wenn man die erhöhten Raten an Abstoßungen, Dialysepflichtigkeit und Transplantatversagen unter DSA-Patienten in diese Überlegung mit einbezieht, lassen die Indizien nahezu keinen anderen Schluss zu.

5.5.2. Abstoßungsreaktion

Donor-spezifische Antikörper werden heute als besondere Gefahr für das Transplantat angesehen. Ein entscheidender Faktor, der zu dieser Sichtweise geführt hat, ist die Beobachtung, dass unter den Patienten mit DSA eine deutlich erhöhte Rate an akuten Abstoßungen zu verzeichnen ist [48] [61] [74] [108] [113] [114] [115]. Doch nicht nur die Rate an akuten Abstoßungen ist laut zahlreichen Untersuchungen unter DSA-positiven Patienten deutlich erhöht, sondern auch der Anteil an Organempfängern, bei denen sich eine chronische Abstoßung zeigt [75] [100] [49] [114] [116] [117]. In unserer Auswertung sahen wir bereits für den ersten Monat eine um ca. 17% erhöhte akute Abstoßungsrate für DSA-Patienten. Zum Ende der Beobachtungszeit steigerte sich dieses Missverhältnis jedoch noch deutlich. Nach 12 Monaten war unter den DSA-Patienten eine über 50%ige Abstoßungsrate zu verzeichnen, wohingegen unter den Non-DSA Patienten lediglich in knapp 14% der Fälle eine Abstoßungsreaktion zu verzeichnen war.

Vergleichbare Studien detektieren Abstoßungsraten von 28% für DSA-Patienten versus 13% für Non-DSA-Patienten nach 6 Monaten sowie 30% Abstoßungswahrscheinlichkeit in der DSA-Gruppe gegenüber 5% in der Non-DSA-Gruppe nach 12 Monaten [38] [45]. Einer weiteren Arbeit zufolge, belief sich die Abstoßungsrate nach 2 Jahren in der DSA-Gruppe auf 63% verglichen mit einer 13%igen Rate in der Non-DSA-Gruppe [110].

Dies zeigt das deutlich erhöhte Risiko für Patienten mit spezifischen Antikörpern in Bezug auf Abstoßungsreaktionen. Jede Rejektion kann dabei eine langfristige Transplantatschädigung und eine Risikoerhöhung für ein generelles Transplantatversagen bedeuten.

Im weiteren Verlauf widmeten wir uns auch der Analyse der Abstoßungsreaktionen. Innerhalb des ersten Jahres konnten dabei unter den DSA-Patienten 6 Abstoßungen dem humoralen Typ zugeordnet werden, wohingegen zellvermittelte Abstoßungen bei 19 Patienten identifiziert wurden.

Somit waren nur 24% der Abstoßungen humoral, wohingegen in 76% der Fälle T-Zellen als Ursache der Rejektion identifiziert wurden. Ähnliche Ergebnisse lieferten Dieplinger et al. mit 36% ABMR und 64% TCMR in der DSA-Gruppe [61].

Grundsätzlich sollte man annehmen, dass ein deutlich höherer Anteil der Abstoßungen unter DSA-positiven Patienten ihren Ursprung in der schädigenden Wirkung von Antikörpern haben müsste. In der pathologischen Aufarbeitung der Präparate wurde zur Identifikation einer Antikörperversmittelten Abstoßung eine C4d-Färbung durchgeführt. Für die Diagnose einer humoralen Abstoßung war sowohl ein positiver DSA-Nachweis als auch eine C4d-positive Anfärbung notwendig [118].

Zahlreiche Studien belegten inzwischen, dass die Sensitivität der C4d-Färbung als eher gering angesehen werden muss [68] [119] [120] [121]. Sis et al. beschreiben außerdem, dass C4d-Deposition häufig nicht mehr nachgewiesen werden kann, wenn die Biopsie nicht direkt nach DSA-Entwicklung, sondern erst im Verlauf aufgrund eines Kreatininanstieges erfolgt [120].

Weiterhin lässt sich der C4d-Status innerhalb des ersten Jahres post NTx nach Loupy et al. als eine wellenförmige Kurve interpretieren, welche ständigen Fluktuationen unterworfen ist.

Abbildung 49 stellt diesen Zusammenhang grafisch dar.

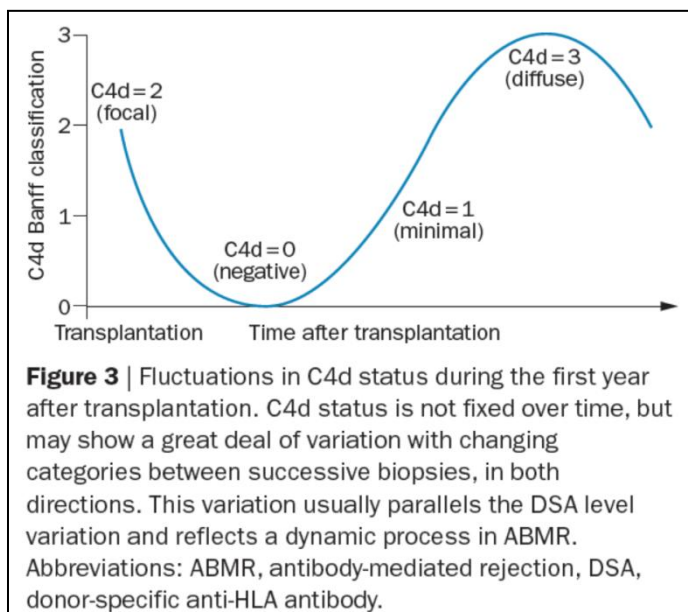


Abbildung 49: Fluktuation des C4d Status [122]

Der immunologische Status des Patienten variiert dabei stark, er ist als dynamischer Prozess mit multidirektionaler Ausprägung zu verstehen. Charakterisiert wird er durch DSA-Fluktuation, Glomerulitis und/oder Kapillaritis sowie durch den C4d-Status [119].

Vorwiegend diese Zusammenhänge waren auch Thema des zurückliegenden Banff-Meetings von 2013. Im Rahmen dieses Treffens wurden die Richtlinien zur histopathologischen Klassifikation einer Abstoßungsreaktion neu gefasst.

Die folgende Darstellung soll ausschnittsweise die wesentlichen Neuerungen der überarbeiteten Banff-Klassifikation aus dem Jahr 2013 zusammenfassen.

<p>Table 2: Revised (Banff 2013) classification of antibody-mediated rejection (ABMR) in renal allografts</p> <p>Acute/active ABMR; all three features must be present for diagnosis^{1,2}</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologic evidence of acute tissue injury, including one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> Microvascular inflammation ($g > 0^3$ and/or $ptc > 0$) Intimal or transmural arteritis ($v > 0$)⁴ Acute thrombotic microangiopathy, in the absence of any other cause Acute tubular injury, in the absence of any other apparent cause 2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections) At least moderate microvascular inflammation ($[g + ptc] \geq 2$)⁵ Increased expression of gene transcripts in the biopsy tissue indicative of endothelial injury, if thoroughly validated⁶ 3. Serologic evidence of donor-specific antibodies (DSAs) (HLA or other antigens)

Abbildung 50: Banff-Klassifikation zur AMR (2013) [92]

In obigen Leitlinien sind weitere morphologische Kriterien definiert worden, welche auch in Abwesenheit einer klassisch positiven C4d-Färbung eine antikörperbedingte Abstoßung identifizieren sollen.

Folgende drei Befunde müssen demnach für die Diagnose ABMR erfüllt sein:

1. Histologisch nachgewiesener akuter Gewebeschaden

(durch mindestens einen der folgenden Punkte belegt)

- mindestens moderate mikrovaskuläre Entzündungsreaktion
- Detektion einer Arteritis der Intima
- akute thrombotische Mikroangiopathie, in Abwesenheit anderer möglicher Auslöser
- akute tubuläre Schädigung, ebenfalls bei Abwesenheit anderer möglicher Auslöser

2. Akute bzw. kürzlich vorangegangene Interaktion von Antikörpern mit vaskulären Endothelzellen

(Als Nachweis hierzu gilt: weiterhin C4d-pos. oder der Nachweis einer Endothelschädigung mittels molekulargenetischer Verfahren)

3. serologische Detektion von DSA, HLA oder anderer Antikörpern

Durch die Neufassung der Leitlinie soll eine höhere Diagnosesicherheit in der Antikörpervermittelten Abstoßungsdiagnostik im Rahmen der histopathologischen Untersuchung erreicht werden.

Betrachtet man die Klassifikation der T-Zell-vermittelten Abstoßungen, so waren gut 46% vom Typ Borderline, bei 30% handelte es sich um Typ I- und in 24% der Fälle um Typ II-Abstoßungen.

Dieplinger et al. fanden in ihrer Auswertung 38% Borderline-, 25% Typ I- und 37% Typ II-Abstoßungen bei DSA-Patienten mit TCMR [61].

Beide Auswertungen ergaben ähnliche Verteilungen im Sinne der Klassifikation von T-Zell-vermittelten Abstoßungen unter DSA-Patienten. Hierbei hatte die Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der bioptischen Sicherung eine frühe Form der Abstoßungsreaktion. Die deutlich erhöhte Rate an Abstoßungsreaktionen unter DSA Patienten zeigt eindrucksvoll die hohe Relevanz Donor-spezifischer Antikörpern nach Nierentransplantation.

5.5.3. Transplantatfunktion

Patienten mit positivem DSA-Befund hatten innerhalb eines Jahres post NTx ein fast zehnfach erhöhtes Risiko für eine Transplantatnephrektomie gegenüber DSA-negativen Patienten (Nephrektomie-Rate: DSA-Pat.: 16% vs. Non-DSA-Pat. 1,7%). Eine Vielzahl von Studien hat in den vergangenen Jahren zu ähnlichen Ergebnissen geführt. Dabei war eine deutlich erhöhte Transplantatverlustrate unter DSA-Patienten nachzuweisen [56] [71] [123] [124]. Everly et al. beschrieben hierbei die Transplantatverlustrate explizit für das 1. Jahr nach NTx und gaben diese mit 9% für DSA-Patienten an [59]. Weitere Arbeiten berichten sogar über eine Verlustrate von 25% in der DSA- gegenüber einer 6%igen Rate in der Non-DSA-Gruppe innerhalb der ersten 6 Monate [34].

Einen weiteren Gesichtspunkt der Auswirkungen von Donor-spezifischen Antikörpern analysierten wir anhand der Transplantatfunktion. Keine suffiziente Transplantatfunktion hatten dabei Patienten, welche sich einer Nephrektomie unterziehen lassen mussten, Patienten, die nach 12 Monaten ein Serumkreatinin von über 3 mg/dl aufwiesen sowie Patienten, die verstorben waren. In dieser Auswertung zeigte sich ebenfalls eine signifikante Risikoerhöhung für Patienten mit DSA. Unter ihnen hatten 1 Jahr post NTx nur knapp 70% eine suffiziente Transplantatfunktion, hingegen hatten Patienten ohne DSA eine über 88%ige Wahrscheinlichkeit für ein funktionstüchtiges Transplantat. Zum Vergleich detektierten Piazza et al. 24% Transplantatversagen bei DSA-Patienten und eine nur minimale Rate an Transplantaten, welche ihre Funktion nicht mehr erfüllten, unter DSA-negativen Patienten nach zwei Jahren [110].

Everly et al. liefern für das erste Jahr nach NTx vergleichbare Ergebnisse und publizierten eine Rate an suffizient arbeitenden Transplantatnieren von 40% unter DSA-Patienten gegenüber einer 90%igen Rate unter Non-DSA Patienten nach 5 Jahren [49]. Patienten mit Donor-spezifischen Antikörpern hatten damit langfristig eine schlechtere Transplantatfunktion als Patienten ohne spezifische Antikörper.

5.5.4. Lymphozelenanzahl

Eine überaus interessante Beobachtung, welche in der Literatur bisher wenig Aufmerksamkeit erhielt, machten wir in Bezug auf die Entstehung von Lymphozelen. In dem von uns beobachteten Kollektiv entwickelten 12,7% der Non-DSA-Patienten eine therapiebedürftige Lymphozele, wohingegen 27% der DSA-positiven Patienten diese Komplikation erlitten.

In Studien wird die Inzidenz von symptomatischen Lymphozelen zwischen 4% und 17% angegeben, wobei der Peak des Auftretens dabei um die 6. Woche post NTx identifiziert wurde [125] [126] [127] [128].

Lymphozelen sind dabei mit einer Vielzahl von weiteren Komplikationen, wie Dislokation des Transplantates, Ureterstenose, venöser Thrombose sowie Superinfektionen bis hin zum Transplantatverlust assoziiert [126]. Weitere Risiken entstehen dem Patienten durch die notwendigen invasiven Maßnahmen im Rahmen der Therapie der Lymphozele. Ergebnisse, die sich speziell mit dem Auftreten von Lymphozelen bei DSA-Patienten befassen, konnten wir in einer eigenen Literaturrecherche nicht finden.

Wir haben in unseren Auswertungen festgestellt, dass DSA-Patienten eine deutlich erhöhte Abstoßungsrate aufweisen. Gleichzeitig ist eine erhöhte Abstoßungsrate laut einigen Studien mit einem vermehrten Auftreten von Lymphozelen assoziiert [126] [129]. Es ist demnach vorstellbar, dass DSA-Patienten aufgrund ihres erhöhten Risikos zur Entwicklung von Abstoßungsreaktionen in der Folge auch eine erhöhte Gefahr für die Entstehung von Lymphozelen aufweisen. Die umgekehrte Schlussfolgerung bietet dabei Raum für Spekulationen. Können Lymphozelen dazu beitragen, dass Patienten vermehrt DSA entwickeln?

Aus unserer Sicht erscheint es daher lohnenswert, den Zusammenhängen um die Lymphozelenbildung bei Patienten mit Donor-spezifischen Antikörpern in künftigen Studien nochmals besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit der Fragestellung der klinischen Relevanz Donor-spezifischer Antikörper nach allogener Nierentransplantation.

Hierzu führten wir eine retrospektive Datenanalyse von **218 Patienten** durch, welche wir für **12 Monate post NTx beobachteten**.

Im Laufe dieses Jahres waren **bei 17% der Patienten Donor-spezifische Antikörper** nachweisbar. Fast **1/3 dieser Antikörper** trat bereits **im 1. Monat** post transplantationem auf.

Von den insgesamt detektierten Antikörpern waren **2/3 der Klasse II und 1/3 der Klasse I** zuzuordnen. Unter den DSA-Subgruppen wurden dabei **am häufigsten DQ- und DR-Antikörper** festgestellt.

Entscheidend erschien es uns anhand dieser Auswertung zu untersuchen, welche Einflussgrößen das DSA-Auftreten begünstigen und welche Faktoren wiederum keine Auswirkung auf die Entstehung von Donor-spezifischen Antikörpern hatten.

Im Rahmen der Analyse stellten wir fest, dass **Spendermerkmale wie Alter und Geschlecht** sowie **Empfängercharakteristika wie Alter und Wartezeit keinen Einfluss auf die DSA-Entwicklung** nahmen. Ebenfalls **keine Risikoerhöhung für die DSA-Bildung** stellte das **Auftreten von Infekten (HWI, CMV)** sowie eine **prolongierte kalte Ischämiezeit** des Transplantates dar. Ob die betroffenen Patienten ihr Spenderorgan über eine **reguläre Allokation** oder im Rahmen des **European Senior Programs** erhielten, war ebenfalls **kein entscheidender Faktor im Sinne eines DSA-Auftretens**. Auch konnte die Transplantation im Zuge einer **Lebendnierenspende** die Patienten **nicht** in wesentlichem Maße **vor dem Entstehen Donor-spezifischer Antikörper schützen**.

Konstellationen, die unserer Einschätzung nach ein **DSA-Auftreten begünstigen können und nur knapp eine statistische Signifikanz verfehlten**, waren die **initial verabreichte Immunsuppression**, das Auftreten **eines BK-Virus mit konsekutiver Reduktion der Immunsuppression**, das **weibliche Geschlecht**, bzw. die Vorimmunisierung von Patientinnen durch vorangegangene Schwangerschaft, sowie die **Organqualität, gemessen am Kreatininwert des Spenders** vor Explantation.

Um diese Zusammenhänge näher beleuchten zu können, sollte in künftigen Studien der Fokus spezielle auch auf diese Fragestellungen gerichtet werden.

Eine **eindeutige belegbare Risikoerhöhung** bezüglich des Auftretens von Donor-spezifischen Antikörpern entstand den Patienten hingegen durch eine **relevante Vorimmunsisierung**. Dabei kann die Vorimmunsisierung durch einen **erhöhten PRA** oder durch eine **vorangegangene Transplantation** charakterisiert sein. Ebenfalls ein gesteigertes Risiko zur Bildung von DSA hatten Patienten, welche eine **erhöhte Gesamtmismatchanzahl** aufwiesen ($p=0,031$). Wie wir in Einzelfallbetrachtungen herausfanden, **erhöhten auch Phasen der reduzierten Immunsuppression die Gefahr eines DSA-Auftretens** nach Nierentransplantation.

Weiterhin waren in dieser Arbeit die **Auswirkungen von DSA auf das Gesamtoutcome** von nierentransplantierten Patienten von besonderem Interesse. Patienten der **DSA-Gruppe** hatten nach dem 12. Monat ein **signifikant schlechteres Kreatinin** als Non-DSA Patienten ($p=0,039$). Ebenfalls war die **glomeruläre Filtrationsrate** unter DSA- Patienten **nachweislich reduziert** ($p = 0,021$), obwohl in diese Auswertung nur Patienten inkludiert wurden, welche zu diesem Zeitpunkt eine stabile Transplantatfunktion aufwiesen. Es ist daher umso bemerkenswerter, dass selbst unter dieser strikten Maßgabe ein signifikant schlechteres Kreatinin sowie eine reduzierte GFR unter DSA-Patienten nachweisbar war.

Weiterhin hatten DSA-positive Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres erneut dialysepflichtig zu werden. Dies zeigte sich bereits für den 1. Monat und gipfelte nach dem 12. Monat in einem **sechsfach erhöhten Risiko der Dialysepflichtigkeit** für DSA-positive Patienten ($p = 0,002$).

Vergleicht man für beide Gruppen die **Rate an funktionstüchtigen Organen**, ist festzustellen, dass nach 12 Monaten nur noch gut 70% der DSA-Patienten eine stabile Transplantatfunktion aufwiesen, wohingegen die Quote unter Patienten ohne DSA bei 88% lag ($p = 0,005$). Bereits nach dem 1. Monat zeigte sich, dass **DSA-Patienten eine deutlich höhere Abstoßungsrate** aufwiesen als Patienten mit negativem DSA-Befund. Nach dem 1. Jahr hatte jeder 2. DSA-positive Patient eine Abstoßung erlitten, wohingegen nur jeder 7. Patient ohne Donor-spezifische Antikörper eine Abstoßung erfuhr ($p = 0,000$).

Bei Patienten mit positivem DSA-Befund war zusätzlich das **Auftreten von Lymphozelen deutlich erhöht** ($p = 0,027$), womit weitere Komplikationen assoziiert sind.

Schlussendlich hatten Patienten mit DSA zudem ein **um das zehnfache erhöhtes Risiko für eine therapeutische Transplantatnephrektomie** ($p = 0,000$).

Wie bereits in zahlreichen vorangegangenen Studien beschrieben, war das **Auftreten von Donor-spezifischen Antikörpern** nach Nierentransplantation auch in unserer Untersuchung mit einem **deutlich erhöhten Aufkommen transplantationsassoziierter Komplikationen** sowie einem **reduzierten Gesamtoutcome verbunden**. Für den Kliniker ist es daher von entscheidender Bedeutung, prädisponierende Faktoren für die Entstehung von Donor-spezifischen Antikörpern zu kennen und gefährdete Patienten besonders aufmerksam zu beobachten.

Grundsätzlich halten wir ein **besonders engmaschiges Monitoring Donor-spezifischer Antikörper für das erste halbe Jahr post NTx für empfehlenswert**, wobei der Beginn dieser Maßnahme **möglichst zeitnah zur Transplantation** erfolgen sollte.

Können im Rahmen des Screenings Donor-spezifische Antikörper detektiert werden, muss versucht werden folgeschwere Komplikationen zu vermeiden. Dazu steht das gesamte Spektrum klinischer und laborchemischer Diagnostik zur Verfügung. Unter anderem die körperliche Untersuchung, die Bestimmung der Laborparameter inkl. des Infektstatus und der Nierenfunktionsparametern, die sonografische- und dopplersonografische Untersuchung sowie die diagnostische Feinnadelbiopsie.

Ganz **besondere Vorsicht** ist **bei einer Reduktion der Immunsuppression** geboten. Wirkspiegelschwankungen, bis hin zu einer nicht messbaren Arzneimittelkonzentration, kommen dabei vor und stellen eine deutliche Risikoerhöhung für die Entstehung von DSA dar. Eine **Dosisreduktion der immunsuppressiven Medikation** sollte daher **nur am Transplantationszentrum, stufenweise** und unter engmaschiger **Kontrolle der Medikamentenspiegel** sowie der **spezifischen Antikörper** vorgenommen werden.

Oberste Priorität hat heute die Weiterentwicklung einer wissenschaftlich fundierten Strategie zur **Vermeidung von Donor-spezifischen Antikörpern**. Gleichzeitig müssen durch **intensive medizinische Forschung Maßnahmen entwickelt** werden, die konkret **nach einer Detektion von DSA** zu ergreifen sind, um damit in Zusammenhang stehende Komplikationen zu vermeiden.

Literaturverzeichnis:

- [1] Bouchet, et al., „The pioneers of vascular surgery in Lyon,“ *Histoire des Sciences Médicales*. 1994;28(3):223-38.
- [2] Stefoni S, et al., „The history of clinical renal transplant“ *J Nephrol*. 2004 May-Jun;17(3):475-8.
- [3] Park et al., „The shape of the human being as a function of time: time, transplantation, and tolerance in Peter Brian Medawar's research, 1937-1956,“ *Endeavour*. 2010 Sep;34(3):112-21.
- [4] Murray JE et al., „Renal homotransplantation in identical twins. 1955,“ *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jan;12(1):201-4.
- [5] Salisbury et al., „Transplantation tolerance,“ *Pediatric Nephrology, Berlin, (Germany)* 2013 Nov 10.
- [6] Hauser, „Glukokortikoide in der Nierentransplantation, Pharm. Unserer Zeit, 2013“.
- [7] Deutsche Stiftung Organtransplantation, „[http: //www.dso.de/organspende-und transplantation/ transplantation/nierentransplantation.html](http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html),“ *Stand Mai 2014*.
- [8] Deutsche Stiftung Organtransplantation, „Jahresbericht: Organspende und Transplantation in Deutschland,“ 2013.
- [9] Krukemeyer et al., „Transplantationsmedizin: Ein Leitfaden für den Praktiker,“ *de Gruyter Verlag* 2006.
- [10] Waßmuth, „Einführung in das HLA System,“ *ecomed Medizin Verlag* 2005.
- [11] Opelz et al., „Ceppellini Lecture 2012: Collateral damage from HLA mismatching in kidney transplantation,“ *Tissue Antigens*. 2013 Oct;82(4):235-42.
- [12] Süsal et al., „Role and Value of Luminex(®)-Detected HLA Antibodies before and after Kidney Transplantation,“ *Transfus Med Hemother*. 2013 Jun;40(3):190-5.
- [13] Patel R. et al., „Significance of the Positive Crossmatch Test in Kidney Transplantation Ramon Patel,“ *N Engl J Med*. 1969 Apr 3;280(14):735-9.
- [14] Offermann G., „What Is a Reasonably Short Cold Ischemia Time in Kidney Transplantation?,“ *Transplant Proc*. 1998 Dec;30(8):4291-3.
- [15] Mondher Ounissi et al., „Risk Factors and Consequences of Delayed Graft Function,“ *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013.
- [16] Breitner, „Chirurgische Operationslehre,“ *Elsevier Verlag, Urban und Fischer* 2014, 2.Auflage, Band 12.
- [17] Bakir et al. , „Primary renal graft thrombosis,“ *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jan;11(1):140-7.

- [18] Sim A, et al., „Occurrence of a lymphocele following renal transplantation,“ *Singapore Med J.* 2013 May ;54(5):259-62.
- [19] Slagt et al., „A randomized controlled trial comparing intravesical to extravesical ureteroneocystostomy in living donor kidney transplantation recipients,“ *Kidney Int.* 2014 Feb; 85(2):471-7.
- [20] Anthuber, Sommer, Illner, „Ausführungen und Handlungsempfehlungen zur Nierentransplantation im Zentralklinikum Augsburg,“ *Stand* 2014.
- [21] Alberts et al., „Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis,“ *Transplant International* 2014 27, 593-605.
- [22] Kissmeyer-Nielsen et al., „Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells,“ *Lancet.* 1966 Sep 24;2(7465):662-5.
- [23] Opelz et al., „HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study,“ *Rev Immunogenet.* 1999;1(3):334-42.
- [24] Mueller-Eckhardt et al. , „Transfusionsmedizin,“ *Springer Verlag* 2011, 3.Auflage.
- [25] Klein et al. , „The HLA System,“ *N Engl J Med.* 2000 Sep 7:702-9.
- [26] Janeway et al., „Immunologie,“ *Spektrum Akademischer Verlag München* 2009, 7. Auflage.
- [27] Tail, Süsal, Opelz et al. , „Consensus Guidelines on the testing an Clinical Management Issues associated with HLA and Non HLA-Antibodies in Transplantation,“ *Transplantation, Vol. 95, Number 1, January 15, 2013.*
- [28] Hung Do Nguyen et. al., „The Evolution of HLA-Matching in Kidney Transplantation,“ *Current Issues and Future Direction in Kidney Transplantation, Published: February 13, 2013.*
- [29] Terasaki et al., „MICRODROPLET ASSAY OF HUMAN SERUM CYTOTOXINS,“ *Nature.* 1964 Dec 5; 204:998-1000.
- [30] Ferrari-Lacraz et al., „Detection of anti-HLA antibodies by solid-phase assay in kidney transplantation: friend or foe?,“ *Tissue Antigens*, 2012, 79, 315–325 .
- [31] Mehra et al., „Clinical relevance of antibody development in renal transplantation,“ *Ann.N.Y.Acad.Sci.*1283 (2013) 30–42.
- [32] Guadalupe et al., „Immunological study of the donor-recipient pair,“ *Nefrologia* 2010; 30 (Suppl. 2):60-70.
- [33] Picascia et al., „Luminex and antibody detection in kidney transplantation,“ *Clin Exp Nephrol* (2012) 16:373–381.

- [34] Gibney et al., „Detection of donor specific antibodies using HLA coated microspheres: another tool for kidney transplant risk stratification,” *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Sep;21(9):2625-9.
- [35] Colombo et al., „Luminex technology for anti-HLA antibody screening: evaluation of performance and of impact on laboratory routine,” *Clin Cytom* 2007; 72: 465-471.
- [36] Kelley et al. , „Detection of donor-specific antibodies in kidney transplantation,” *British Medical Bulletin*, 2014, 110:23–34.
- [37] El-Awar, Terasaki et al., „HLA class I epitopes: recognition of binding sites by mAbs or eluted alloantibody confirmed with single recombinant antigens,” *Hum. Immunol*. 68: 170–180 .
- [38] Wiebe et al. , „Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant,” *Am J Transplant*. 2012 May;12(5):1157-67.
- [39] Lefaucheur et al., „Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation,” *J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug;21(8):1398-406..
- [40] Phelan et al., „Living donor renal transplantation in the presence of donor-specific human leukocyte antigen antibody detected by solid-phase assay,” *Human Immunology* 70 (2009) 584–588.
- [41] Willicombe et al., „De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy,” 2014, *Transplantation* 94: 172–177.
- [42] Devos et al., „Intermediate-term graft loss after renal transplantation is associated with both donor-specific antibody and acute rejection,” *Transplantation*. 2014 Mar 15;97(5):534-40.
- [43] Lachmann et al. , „Donor-specific HLA antibodies in chronic renal allograft rejection: a prospective trial with a four-year follow-up,” *Clin Transpl*. 2006:171-99..
- [44] Zhang et al., „Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction,” *Transplantation*. 2005 Mar;79(5):591-8.
- [45] Wu et al., „Impact of alloantibody strength in crossmatch negative DSA positive kidney transplantation,” *Clinical Biochemistry* 46 (2013) 1389–1393.
- [46] Tarasaki et al., „Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of 2 year prospective trial,” *Transplantation*. 2005 Nov 15;80(9):1194-7.
- [47] Fidler et al., „Pre-transplant donor specific anti-HLA antibody is associated with antibody-mediated rejection, progressive graft dysfunction and patient death,” *Transpl Immunol*. 2013 Jun;28(4):148-53.

- [48] Hourmant et al., „Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation,“ *J Am Soc Nephrol.* 2005 Sep;16(9):2804-12. Epub 2005 Jul 13.
- [49] Everly et al., „Reducing De Novo Donor-Specific Antibody Levels during Acute Rejection Diminishes Renal Allograft Loss,“ *American Journal of Transplantation* 2009; 9: 1063–1071.
- [50] KDIGO, „KDIGO-Leitlinien zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern,“ *Nephrologie* 2010, 5:94–107.
- [51] The Acute Kidney Injury Network (AKIN), „<http://www.akinet.org/akinstudies.php>,“ Stand 05/2014.
- [52] Kopple et al. , „Nutritional status of patients with different levels of chronic renal insufficiency. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group.,“ *Kidney Int Suppl.* 1989 Nov;27:S184-94..
- [53] Namba et al., „Prevalence, characteristics, and outcome of BK virus nephropathy in Japanese renal transplant patients: analysis in protocol and episode biopsies,“ *Clin Transplant.* 2005 Feb;19(1):97-101.
- [54] Dawidson et al., „Intraoperative albumin administration affects the outcome of cadaver renal transplantation,“ *Transplantation.* 1992 Apr;53(4):774-82.
- [55] Salvadori et al., „Impact of donor-specific antibodies on the outcomes of kidney graft: Pathophysiology, clinical, therapy,“ *World J Transplant* 2014 March 24; 4(1): 1-17.
- [56] Lionaki et al., „Incidence and clinical significance of de novo donor specific antibodies after kidney transplantation,“ *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:849835.
- [57] Lachmann, Terasaki et al., „Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts,“ *Transplantation.* 2009 May 27;87(10):1505-13.
- [58] Rebellato et al, „A report of the epidemiology of de novo donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in "low-risk" renal transplant recipients,“ *Clin Transpl.* 2011:337-40.
- [59] Everly et al., „Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts,“ *Transplantation.* 2013 Feb 15;95(3):410-7.
- [60] El Ters et al., „Kidney Allograft Survival After Acute Rejection, the Value of Follow-Up Biopsies,“ *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 2334–2341.
- [61] Dieplinger et al. , „Impact of de novo donor-specific HLA antibodies detected by Luminex solid-phase assay after transplantation in a group of 88 consecutive living-donor renal transplantations,“ *Transpl Int.* 2014 Jan;27(1):60-8.

- [62] Akalin et al., „Sensitization after kidney transplantation,“
Clin J Am Soc Nephrol. 2006 May;1(3):433-40.
- [63] Otten et al., „Pretransplant donor-specific HLA class-I and -II antibodies are associated with an increased risk for kidney graft failure,“ *Am J Transplant.* 2012 Jun;12(6):1618-23.
- [64] Gloor et al., „The Spectrum of Antibody-Mediated Renal Allograft Injury: Implications for Treatment,“ *Am J Transplant.* 2008 Jul;8(7):1367-73.
- [65] European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group, „ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient,“
Nephrol Dial Transplant. 2013 Aug;28 Suppl 2:ii1-71.
- [66] Sutherland et al., „Complement-fixing donor specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss,“ *Pediatr Transplant.* 2012 Feb;16(1):12-7.
- [67] Everly et al., „Donor-specific anti-HLA antibody monitoring and removal in solid organ transplant recipients,“ *Clin Transpl.* 2011:319-25.
- [68] Kaneku et al., „2012 annual literature review of donor-specific HLA antibodies after organ transplantation,“ *Clin Transpl.* 2012:207-17.
- [69] De Kort et al., „Microcirculation Inflammation Associates With Outcome in Renal Transplant Patients With De Novo Donor-Specific Antibodies,“ *Am J Transplant.* 2013 Feb;13(2):485-92.
- [70] Terasaki et al., „Four-year followup of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival,“ *Am J Transplant.* 2007 Feb;7(2):408-15.
- [71] Caro-Oleas et al., „Clinical relevance of HLA donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation,“ *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Mar;27(3):1231-8.
- [72] Freitas, Terasaki et al. , „The role of immunoglobulin-G subclasses and C1q in de novo HLA-DQ donor-specific antibody kidney transplantation outcomes,“
Transplantation. 2013 May 15;95(9):1113-9.
- [73] Gibbs et al., „The response of cultured human kidney capillary endothelium to immunologic stimuli,“ *Hum. Immunol.* 14(1985): 259–269 .
- [74] DeVos et al. , „De novo donor specific antibodies and patient outcomes in renal transplantation,“ *Clin Transpl.* 2011:351-8 .
- [75] Lee et al. , „All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies,“ *Transplantation.* 2002 Oct 27;74(8):1192-4.

- [76] Martin et al., „Detection of donor-specific anti-HLA antibodies with flow cytometry in eluates and sera from renal transplant recipients with chronic allograft nephropathy,“ *Transplantation*. 2003 Jul 27;76(2):395-400.
- [77] Ozawa,Terasaki et al., „Predicting Kidney Graft Failure by HLA Antibodies: a Prospective Trial,“ *Am J Transplant*. 2004 Mar;4(3):438-43.
- [78] Worthington et al., „An association between posttransplant antibody production and renal transplant rejection,“ *Transplant Proc* 2001;33:475.
- [79] Zito et al., „Increasing relevance of donor-specific antibodies in antibody-mediated rejection,“ *JNEPHROL* 2013; 26(02): 237-242
- [80] Jordan et al., „Regulation of immunity and inflammation by intravenous immunoglobulin: relevance to solid organ transplantation,“ *Expert Rev Clin Immunol*. 2011 May;7(3):341-8.
- [81] Hill et al. , „Donor-specific antibodies accelerate arteriosclerosis after kidney transplantation,“ *J Am Soc Nephrol*. 2011 May;22(5):975-83.
- [82] Van Kampen et al., „Kinetics of the pregnancy-induced humoral and cellular immune response against the paternal HLA class I antigens of the child,“ *Hum Immunol*. 2002 Jun;63(6):452-8. .
- [83] Süsal et al., „Current approaches to the management of highly sensitized kidney transplant patients,“ *Tissue Antigens*. 2011 Mar;77(3):177-86.
- [84] Statistisches Bundesamt, Stand Okt. 2014, „<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten.html>“.
- [85] Frei et al., „Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients--a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program,“ *Am J Transplant*. 2008 Jan;8(1):50-7. Epub 2007 Oct 31.
- [86] Persijn et al., „Allocation of organs, particularly kidneys, within Eurotransplant,“ *Hum Immunol*. 2006 Jun;67(6):419-23.
- [87] Friedmann et al., „Renal transplant recipients over aged 60 have diminished immune activity and a low risk of rejection,“ *Int Urol Nephrol*. 2004;36(3):451-6.
- [88] Meier-Kriesche et al., „Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients,“ *Transplantation*. 2000 Mar 15;69(5):885-9..
- [89] Shi et al., „Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly kidney transplant recipients,“ *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Oct;29(4):224-30.
- [90] Debout et al., „Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation,“ *Kidney Int*. 2015 Feb;87(2):343-9.

- [91] Bucsa et al., „Does the KDIGO CKD risk stratification based on GFR and proteinuria predict kidney graft failure?“, *Int Urol Nephrol.* 2014 Sep;46(9):1857-65.
- [92] Haas et al., „Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions“, *Am J Transplant.* 2014 Feb;14(2):272-83.
- [93] Saad et al., „Successful treatment of BK viremia using reduction in immunosuppression without antiviral therapy“, *Transplantation.* 2008 Mar 27;85(6):850-4.
- [94] Comoli et al., „Immunity to Polyomavirus BK Infection: Immune Monitoring to Regulate the Balance between Risk of BKV Nephropathy and Induction of Alloimmunity“, *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:256923.
- [95] Aiello et al., „Acute rejection and graft survival in renal transplanted patients with viral diseases“, *Mod Pathol.* 2004 Feb;17(2):189-96.
- [96] Fishman et al., „Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo“, *Clin Transplant* 2007; 21: 149–158.
- [97] Opelz et al., „Factors influencing long-term graft loss. The Collaborative Transplant Study“, *Transplant Proc.* 2000 May;32(3):647-9.
- [98] Cardarelli et al., „Prevalence and significance of anti-HLA and donor-specific antibodies long-term after renal transplantation“, *Transpl Int.* 2005 May;18(5):532-40.
- [99] Kumbala, Zhang et al., „Essential concept of transplant immunology for clinical practice“, *World J Transplant* 2013 December 24; 3(4): 113-118.
- [100] Mao, Terasakia et al., „Extremely High Association Between Appearance of HLA Antibodies and Failure of Kidney Grafts in a Five-Year Longitudinal Study“, *Am J Transplant.* 2007Apr;7(4):864-71.
- [101] Terasaki, Cai et al., „Humoral theory of transplantation: further evidence“, *Curr Opin Immunol.* 2005 Oct;17(5):541-5.
- [102] Khakhar et al., „The impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome“, *Transplant Proc* 2003, 35:862-863.
- [103] Seveso et al., „De novo anti-HLA antibody responses after renal transplantation: detection and clinical impact“, *Contrib Nephrol.* 2009;162:87-98.
- [104] Almeida et al., „Safety of Immunosuppressive Drugs Used as Maintenance Therapy in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis“, *Pharmaceuticals (Basel).* 2013 Sep 30;6(10):1170-94.
- [105] Almeshari et al., „Targeted monitoring of donor-specific HLA antibodies following renal transplantation“, *Clin Transpl.* 2011:395-400.

- [106] Ad-hoc working group of ERBP et al., „A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy,” *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27(12):4263-72.
- [107] Huang et al., „Incidence of preformed and de novo donor-specific HLA antibodies and their clinicohistological correlates in the early course of kidney transplantation,” *Clin Transpl*. 2012:247-56.
- [108] Fotheringham et al., „Natural history of proteinuria in renal transplant recipients developing de novo human leukocyte antigen antibodies,” *Transplantation*. 2011 May 15;91(9):991-6.
- [109] Ginevri et al., „Post-transplant de novo donor-specific HLA antibodies identify pediatric kidney recipients at risk for late antibody-mediated rejection,” *Am J Transplant*. 2012 Dec; 12(12): 3355-62.
- [110] Piazza et al., „Impact of donor-specific antibodies on chronic rejection occurrence and graft loss in renal transplantation: posttransplant analysis using flow cytometric techniques,” *Transplantation*. 2001 Apr 27;71(8):1106-12.
- [111] Couzi et al., „Interpretation of positive flow cytometric crossmatch in the era of the single-antigen bead assay,” *Transplantation*. 2011 Mar 15;91(5):527-35..
- [112] Port et al., „Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients,” *JAMA*. 1993 Sep 15;270(11):1339-43.
- [113] Colvin et al., „Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis,” *J Am Soc Nephrol*. 2007 Apr;18(4):1046-5.
- [114] Worthington et al., „Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome,” *Transplantation*. 2003 Apr 15;75(7):1034-40.
- [115] Heilman et al., „De Novo Donor-Specific Human Leukocyte Antigen Antibodies Early After Kidney Transplantation,” *Transplantation*. 2014 Dec 27;98(12):1310-5.
- [116] Terasaki, Cai et al., „Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation,” *Transplantation*. 2008 Aug 15;86(3):377-83.
- [117] Martin et al., „Detection of plasma cells, C4d deposits and donor-specific antibodies on sequential graft biopsies of renal transplant recipients with chronic dysfunction,” *Transpl Immunol*. 2010 Feb;22(3-4):110-4.
- [118] Böhmig et al., „Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of alloantibody-dependent graft injury,” *J Am Soc Nephrol*. 2002 Apr;13(4):1091-9.

- [119] Loupy et al., „Significance of C4d Banff scores in early protocol biopsies of kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies (DSA),“
Am J Transplant. 2011 Jan;11(1):56-65.
- [120] Sis et al., „Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates Antibody-mediated damage despite lack of C4d staining,“
Am J Transplant. 2009 Oct;9(10):2312-23.
- [121] Takeda et al., „Significance of C4d deposition in antibody-mediated rejection,“
Clin Transplant. 2012 Jul;26 Suppl 24:43-8.
- [122] Loupy et al., „The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure,“
Nat Rev Nephrol. 2012 Apr 17;8(6):348-57.
- [123] Terasaki, Ozawab et al., „Four-year Follow-up of a Prospective Trial of HLA and MICA Antibodies on Kidney Graft Survival,“ *Am J Transplant.* 2007 Feb;7(2):408-15.
- [124] Lee, Tarasaki et al., „HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss,“ *Transplantation.* 2009 Aug;88(4):568-74.
- [125] Ebadzadeh et al., „Lymphocele after kidney transplantation: where are we standing now?,“
Urol J. 2008 Summer;5(3):144-8.
- [126] Hamza, et al., „Diagnostics and therapy of lymphoceles after kidney transplantation,“
Transplant Proc. 2006;38:701-6.
- [127] Risaliti et al., „Surgical complications after kidney transplantation,“ *G Ital Nefrol.* 2004 Jan-Feb; 21 Suppl 26:S43-7.
- [128] Zietek et al., „Lymphocele after kidney transplantation,“ *Transplant Proc.* 2007 ;39:2744-7.
- [129] Veeramani et al., „Does rejection have a role in lymphocele formation post renal transplantation? A single centre experience,“ *Indian J Urol.* 2010 Apr;26(2):193-5.
- [130] Yin M et al., „Different patterns of renal cell killing after warm and cold ischemia,“
Ren Fail. 2002 Mar;24(2):147-63.
- [131] Hauser, „"Beispiel der soliden Organtransplantation: Glucocorticoide in der Nierentransplantation", Pharm. unserer Zeit, 2013“.

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Aktive Warteliste und Nierentransplantation [8]	9
Abbildung 2: Nachweisverfahren zur Antikörperdetektion [28].....	15
Abbildung 3: Grundprinzip der Luminex Technologie [33]	19
Abbildung 4: Graftsurvival in Abhängigkeit von der Antikörperlast (MFI) im Zeitverlauf [39]	20
Abbildung 5: Transplantatüberleben in Zusammenhang mit dem Auftreten von DSA [43]	21
Abbildung 6: The cumulative incidence of biopsy-proved AMR with DSA (MFI \geq 500) [45]	21
Abbildung 7: DSA-Auftreten im 1. Jahr nach NTx.....	26
Abbildung 8: DSA-Klassen.....	27
Abbildung 9: Detektierte DSA-Fälle je Klasse	27
Abbildung 10: DSA-Subgruppenanalyse	28
Abbildung 11: Alter bei NTx.....	29
Abbildung 12: Geschlechterverteilung.....	29
Abbildung 13: Wartezeit.....	30
Abbildung 14: Gesamtmismatchanzahl.....	32
Abbildung 15: Vorimmunisierung anhand PRA in %	34
Abbildung 16: Altersverteilung Spender	36
Abbildung 17: European Senior Program.....	37
Abbildung 18: Kalte Ischämiezeit	40
Abbildung 19: Serumkreatinin 12 Monate post NTx.....	43
Abbildung 20: GFR 1 Jahr nach NTx.....	44
Abbildung 21: Dialysepflichtig nach 1. Jahr DSA.....	45
Abbildung 22: Dialysepflichtig nach 1. Jahr Non-DSA	45
Abbildung 23: Stabile Transplantatfunktion nach 12 Monaten	47
Abbildung 24: Abstoßungsrate DSA-Gruppe.....	49
Abbildung 25: Abstoßungsrate Non-DSA-Gruppe	49
Abbildung 26: Immunsuppression Protokoll I	58
Abbildung 27: Immunsuppression Protokoll II	58
Abbildung 28: Immunsuppression Protokoll III	58
Abbildung 29: Einzelfallanalyse Patient 1	60
Abbildung 30: Einzelfallanalyse Patient 2	62
Abbildung 31: Einzelfallanalyse Patient 3	64
Abbildung 32: Einzelfallanalyse Patient 4	66
Abbildung 33: Einzelfallanalyse Patient 5	68

Abbildung 34: Einzelfallanalyse Patient 6	70
Abbildung 35: Einzelfallanalyse Patient 7	72
Abbildung 36: Einzelfallanalyse Patient 8	74
Abbildung 37: Einzelfallanalyse Patient 9	76
Abbildung 38: Einzelfallanalyse Patient 10	78
Abbildung 39: Einzelfallanalyse Patient 11	80
Abbildung 40: Einzelfallanalyse Patient 12	82
Abbildung 41: Einzelfallanalyse Patient 13	84
Abbildung 42: Einzelfallanalyse Patient 14	86
Abbildung 43: Einzelfallanalyse Patient 15	88
Abbildung 44: Einzelfallanalyse Patient 16	90
Abbildung 45: Einzelfallanalyse Patient 17	92
Abbildung 46: Einzelfallanalyse Patient 18	94
Abbildung 47: Einzelfallanalyse Patient 19	96
Abbildung 48: Akute Abstoßung und Infekt bedingte Todesfälle im Altersvergleich [89].....	108
Abbildung 49: Fluktuation des C4d Status [122]	118
Abbildung 50: Banff-Klassifikation zur AMR (2013) [92]	119

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Anzahl Non DSA / DSA Patienten im 1. Jahr post NTx	26
Tabelle 2: DSA-Fälle im Beobachtungszeitraum.....	26
Tabelle 3: Alter der Organempfänger bei NTx	28
Tabelle 4: Wartezeit	30
Tabelle 5: Gesamtmismatchanzahl	31
Tabelle 6: Testauswertung Gesamtmismatchanzahl.....	32
Tabelle 7: Vorimmunisierung (PRA)	33
Tabelle 8: Testauswertung Vorimmunisierung	33
Tabelle 9: Patienten mit 2. Transplantation.....	35
Tabelle 10: Testauswertung Patienten mit 2. Nierentransplantation.....	35
Tabelle 11: Spendergeschlecht.....	37
Tabelle 12: Spenderkreatinin	38
Tabelle 13: Testauswertung Spenderkreatinin	39
Tabelle 14: Kalte Ischämiezeit	39
Tabelle 15: Testauswertung kalte Ischämiezeit	40
Tabelle 16: Lebendnierenspende	41
Tabelle 17: Testauswertung Lebendnierenspende	41
Tabelle 18: Kreatinin nach 12 Monaten	42
Tabelle 19: Testauswertung Kreatinin nach 12 Monaten	42
Tabelle 20: GFR 1 Jahr nach NTx	43
Tabelle 21: Testauswertung GFR 1 Jahr nach NTx	44
Tabelle 22: Dialysepflichtigkeit im 1. Monat.....	45
Tabelle 23: Testauswertung Dialysepflicht 12 Monate post NTx.....	46
Tabelle 24: Stabile Transplantatfunktion nach 12 Monaten.....	46
Tabelle 25: Gesamtanzahl Abstoßungen.....	47
Tabelle 26: Abstoßungstypen.....	48
Tabelle 27: Abstoßung 1. Monat.....	48
Tabelle 28: Abstoßungen innerhalb des Beobachtungszeitraumes.....	49
Tabelle 29: Lymphozele.....	50
Tabelle 30: Nephrektomie.....	51
Tabelle 31: Harnwegsinfekt 1. Monat	52
Tabelle 32: CMV Infekt 1. Monat	54
Tabelle 33: Harnwegsinfekt 1. Jahr	55

Tabelle 34: BK-Infekt 1. Jahr	55
Tabelle 35: CMV-Infekt 1. Jahr	55
Tabelle 36: Testauswertung Infektanalyse.....	56
Tabelle 37: Initiale Immunsuppression	57
Tabelle 38: Überleben	59
Tabelle 39: Literaturvergleich DSA-Klassen.....	101
Tabelle 40: Dosisreduktion Immunsuppression	103
Tabelle 41: Gründe für DSA-Auftreten innerhalb der Einzelfälle	103
Tabelle 42: Durchschnittliche Gesamtmismatchanzahl im Literaturvergleich.....	111

Anhang:

Zu 4.2.1. DSA-Klassen

Klasse II DSA * Klasse I DSA Crosstabulation

			Klasse I DSA		Total
			nein	ja	
Klasse II DSA	Nein	Count	0	8	8
		% within Klasse II DSA	0,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	0,0%	21,6%	21,6%
	ja	Count	25	4	29
		% within Klasse II DSA	86,2%	13,8%	100,0%
		% of Total	67,6%	10,8%	78,4%
	Total	Count	25	12	37
		% within Klasse II DSA	67,6%	32,4%	100,0%
% of Total		67,6%	32,4%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	21,264 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	17,512	1	,000		
Likelihood Ratio	23,357	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	20,690	1	,000		
N of Valid Cases	37				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,59.

b. Computed only for a 2x2 table

Zu 4.3.2. Geschlechterverteilung

Non DSA / DSA * Geschlecht weiblich / männlich - Crosstabulation

			Geschlecht		Total
			weiblich	männlich	
Non DSA / DSA	Non DSA	Count	65 _a	116 _a	181
		Expected Count	68,1	112,9	181,0
		% within Non DSA	35,9%	64,1%	100,0%
		% within Geschlecht weiblich / männlich	79,3%	85,3%	83,0%
		% of Total	29,8%	53,2%	83,0%
	DSA	Count	17 _a	20 _a	37
		Expected Count	13,9	23,1	37,0
		% within DSA	45,9%	54,1%	100,0%
		% within Geschlecht weiblich / männlich	20,7%	14,7%	17,0%
		% of Total	7,8%	9,2%	17,0%
Total	Count	82	136	218	
	Expected Count	82,0	136,0	218,0	
	% within Non DSA + DSA	37,6%	62,4%	100,0%	
	% within Geschlecht weiblich / männlich	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	37,6%	62,4%	100,0%	

Each subscript letter denotes a subset of Geschlecht weiblich / männlich categories whose column proportions do not differ significantly from each other at the ,05 level.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,318 ^a	1	,251		
Continuity Correction ^b	,925	1	,336		
Likelihood Ratio	1,294	1	,255		
Fisher's Exact Test				,268	,168
N of Valid Cases	218				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,92.

b. Computed only for a 2x2 table

Zu 4.3.3. Wartezeit

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Wartezeit(M.)	218	58,89	32,843	0	180	31,00	58,00	83,25
Non DSA / DSA	218	,17	,376	0	1	,00	,00	,00

Ranks

	Non DSA / DSA	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Wartezeit(M.)	Non DSA	181	108,94	19717,50
	DSA	37	112,26	4153,50
	Total	218		

Test Statistics^a

	Wartezeit(M.)
Mann-Whitney U	3246,500
Wilcoxon W	19717,500
Z	-,292
Asymp. Sig. (2-tailed)	,770

a. Grouping Variable: Non DSA / DSA

Zu 4.4.1. Mismatch

Group Statistics

	Non DSA / DSA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MM HLA Locus A	Non DSA	174	,95	,739	,056
	DSA	36	1,19	,749	,125

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
MM HLA Locus A	Equal variances assumed	,502	,479	-1,815	208	,071	-,246	,136	-,514	,021
	Equal variances not assumed			-1,799	50,113	,078	-,246	,137	-,521	,029

Group Statistics

	Non DSA / DSA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MM HLA Locus B	Non DSA	174	1,16	,751	,057
	DSA	36	1,33	,717	,120

Independent Samples Test											
			Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
					F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
			Lower	Upper							
			MM HLA Locus B	Equal variances assumed		,001	,970	-1,264	208	,208	-,172
Equal variances not assumed					-1,302	52,127	,199	-,172	,132	-,438	,093

Group Statistics					
	Non DSA / DSA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MM HLA Locus DR	Non DSA	174	,98	,801	,061
	DSA	36	1,14	,723	,121

Independent Samples Test												
				Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
				F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
											Lower	Upper
MM HLA Locus DR	Equal variances assumed											
	Equal variances not assumed											

Zu 4.4.2. Vorimmunisierung Non DSA / DSA * PRA > 20%

Crosstab					
			PRA > 20%		Total
			nein	ja	
Non DSA / DSA	Non DSA	Count	165	16	181
		% within Non DSA / DSA	91,2%	8,8%	100,0%
		% of Total	75,7%	7,3%	83,0%
	DSA	Count	27	10	37
		% within Non DSA / DSA	73,0%	27,0%	100,0%
		% of Total	12,4%	4,6%	17,0%
Total	Count		192	26	218
	% within Non DSA / DSA		88,1%	11,9%	100,0%
	% of Total		88,1%	11,9%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9,674 ^a	1	,002		
Continuity Correction ^b	8,020	1	,005		
Likelihood Ratio	7,988	1	,005		
Fisher's Exact Test				,004	,004
Linear-by-Linear Association	9,629	1	,002		
N of Valid Cases	218				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,41.
b. Computed only for a 2x2 table

Non DSA / DSA * PRA < 20%

Crosstab			PRA < 20%		Total
			nein	ja	
Non DSA / DSA	Non DSA	Count	170	11	181
		% within Non DSA / DSA	93,9%	6,1%	100,0%
		% of Total	78,0%	5,0%	83,0%
	DSA	Count	37	0	37
		% within Non DSA / DSA	100,0%	0,0%	100,0%
		% of Total	17,0%	0,0%	17,0%
Total	Count		207	11	218
	% within Non DSA / DSA		95,0%	5,0%	100,0%
	% of Total		95,0%	5,0%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,368 ^a	1	,124		
Continuity Correction ^b	1,270	1	,260		
Likelihood Ratio	4,210	1	,040		
Fisher's Exact Test				,218	,123
Linear-by-Linear Association	2,357	1	,125		
N of Valid Cases	218				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,87.

b. Computed only for a 2x2 table

Zu 4.5.1. Spenderalter

		Ranks		
	Non DSA / DSA	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Alter_Spender	Non DSA	181	111,02	20094,00
	DSA	36	98,86	3559,00
	Total	217		

Test Statistics ^a	
	Alter_Spender
Mann-Whitney U	2893,000
Wilcoxon W	3559,000
Z	-1,061
Asymp. Sig. (2-tailed)	,289

a. Grouping Variable: Non DSA / DSA

Zu 4.5.2. ESP

Non DSA / DSA * ESP Crosstabulation					
			ESP		Total
			Nein	Ja	
Non DSA / DSA	Non DSA	Count	135	46	181
		% within Non DSA	74,6%	25,4%	100,0%
		% of Total	61,9%	21,1%	83,0%
	DSA	Count	31	6	37
		% within DSA	83,8%	16,2%	100,0%
		% of Total	14,2%	2,8%	17,0%
Total	Count		166	52	218
	% within Non DSA, DSA		76,1%	23,9%	100,0%
	% of Total		76,1%	23,9%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,431 ^a	1	,232		
Continuity Correction ^b	,969	1	,325		
Likelihood Ratio	1,534	1	,215		
Fisher's Exact Test				,292	,163
Linear-by-Linear Association	1,424	1	,233		
N of Valid Cases	218				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,83.

b. Computed only for a 2x2 table

Zu 4.5.3. Spendergeschlecht

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,246 ^a	1	,620		
Continuity Correction ^b	,099	1	,753		
Likelihood Ratio	,245	1	,621		
Fisher's Exact Test				,717	,375
N of Valid Cases	218				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16,63.
b. Computed only for a 2x2 table

Zu 4.5.6. Lebendnierenspenden

CIT in Min. * LRD							
LRD	N	Median	Mean	Minimum	Maximum	Std. Deviation	Variance
Nein	198	817,00	862,85	120	2019	335,147	112323,831
Ja	20	135,00	149,20	60	354	63,248	4000,274
Total	218	780,00	797,38	60	2019	380,730	144955,435

Test Statistics ^a		CIT_in_Min
Mann-Whitney U		17,500
Wilcoxon W		227,500
Z		-7,300
Asymp. Sig. (2-tailed)		,000

a. Grouping Variable: LRD

Zu 4.6.1.2. Dialysepflichtigkeit

Chi-Square Tests Dialysepflichtigkeit 1. Monat					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9,917 ^a	1	,002		
Continuity Correction ^b	7,267	1	,007		
Likelihood Ratio	7,279	1	,007		
Fisher's Exact Test				,008	,008
Linear-by-Linear Association	9,871	1	,002		
N of Valid Cases	218				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,53.
b. Computed only for a 2x2 table

Non DSA / DSA * Dialyse nach 1. Jahr ja / nein - Crosstabulation					
			Dialyse innerhalb des 1. Jahres		Total
			0	1	
Non DSA / DSA	Non DSA	Count	171	7	178
		% within Non DSA	96,1%	3,9%	100,0%
		% of Total	79,5%	3,3%	82,8%
	DSA	Count	28	9	37
		% within DSA	75,7%	24,3%	100,0%
		% of Total	13,0%	4,2%	17,2%
Total	Count	199	16	215	
	% within Non DSA, DSA	92,6%	7,4%	100,0%	
	% of Total	92,6%	7,4%	100,0%	

Zu 4.6.1.3. Transplantatfunktion

Chi-Square Tests Transplantatfunktion					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8,060 ^a	1	,005		
Continuity Correction ^b	6,678	1	,010		
Likelihood Ratio	6,891	1	,009		
Fisher's Exact Test				,009	,008
Linear-by-Linear Association	8,023	1	,005		
N of Valid Cases	218				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,43.
b. Computed only for a 2x2 table

Zu 4.6.1.4. Abstoßung

Chi-Square Tests Abstoßung 1. Monat – Non DSA / DSA

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8,959 ^a	1	,003		
Continuity Correction ^b	7,287	1	,007		
Likelihood Ratio	7,330	1	,007		
Fisher's Exact Test				,006	,006
Linear-by-Linear Association	8,918	1	,003		
N of Valid Cases	218				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,90.

b. Computed only for a 2x2 table

Chi-Square Tests Abstoßung nach 12 Monaten – Non DSA / DSA

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	26,872 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	24,593	1	,000		
Likelihood Ratio	22,657	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	26,749	1	,000		
N of Valid Cases	218				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,47.

b. Computed only for a 2x2 table

DSA-Klasse I, DSA-Klasse II, DSA-Klasse I + II * Abstoßung im 1. Jahr nein / ja Crosstabulation

			Abstoßung im 1. Jahr		Total
			nein	ja	
DSA-Klassen	Klasse I	Count	3	5	8
		% within DSA-Klasse I, DSA-Klasse II, DSA-Klasse I + II	37,5%	62,5%	100,0%
	Klasse II	Count	14	11	25
		% within DSA-Klasse I, DSA-Klasse II, DSA-Klasse I + II	56,0%	44,0%	100,0%
	Klasse I + II	Count	1	3	4
		% within DSA-Klasse I, DSA-Klasse II, DSA-Klasse I + II	25,0%	75,0%	100,0%
Total	Count	18	19	37	
	% within i DSA-Klasse I, DSA-Klasse II, DSA-Klasse I + II	48,6%	51,4%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,834 ^a	2	,400
Likelihood Ratio	1,886	2	,390
Linear-by-Linear Association	,001	1	,975
N of Valid Cases	37		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,95.

Zu 4.6.1.5. Lymphozele

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,904 ^a	1	,027		
Continuity Correction ^b	3,852	1	,050		
Likelihood Ratio	4,314	1	,038		
Fisher's Exact Test				,041	,030
Linear-by-Linear Association	4,881	1	,027		
N of Valid Cases	218				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,60.

b. Computed only for a 2x2 table

Zu 4.6.1.6. Nephrektomie

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	16,451 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	12,978	1	,000		
Likelihood Ratio	11,645	1	,001		
Fisher's Exact Test				,001	,001
Linear-by-Linear Association	16,376	1	,000		
N of Valid Cases	218				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,53.
b. Computed only for a 2x2 table

Zu 4.6.2.1. Harnwegsinfekt

HWI 1. Monat

Chi-Square Tests Harnwegsinfekt / DSA Auftreten					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,218 ^a	1	,641		
Continuity Correction ^b	,020	1	,887		
Likelihood Ratio	,220	1	,639		
Fisher's Exact Test				,752	,446
Linear-by-Linear Association	,217	1	,641		
N of Valid Cases	214				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,72.
b. Computed only for a 2x2 table

HWI 3. Monat

DSA neu 3.Monat * HWI 3.M. Crosstabulation					
			HWI 3.M.		Total
			nein	ja	
DSA Neuauftreten 3.Monat	nein	Count	110	96	206
		% within DSA neu 3.Monat	53,4%	46,6%	100,0%
	ja	Count	4	1	5
		% within DSA neu 3.Monat	80,0%	20,0%	100,0%
Total		Count	114	97	211
		% within DSA neu 3.Monat	54,0%	46,0%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,391 ^a	1	,238		
Continuity Correction ^b	,526	1	,468		
Likelihood Ratio	1,508	1	,219		
Fisher's Exact Test				,377	,239
Linear-by-Linear Association	1,384	1	,239		
N of Valid Cases	211				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,30.
b. Computed only for a 2x2 table

HWI 6. Monat

DSA neu 6.M * HWI 6.M. Crosstabulation					
			HWI 6.M.		Total
			nein	ja	
DSA Neuauftreten 6.M	nein	Count	115	82	197
		% within DSA neu 6.M	58,4%	41,6%	100,0%
	ja	Count	7	5	12
		% within DSA neu 6.M	58,3%	41,7%	100,0%
Total		Count	122	87	209
		% within DSA neu 6.M	58,4%	41,6%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,000 ^a	1	,998	1,000	,611
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,000	1	,998		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,000	1	,998		
N of Valid Cases	209				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,00.

b. Computed only for a 2x2 table

HWI 12. Monat

DSA neu 12.M * HWI 1 J. Crosstabulation

			HWI 1 J.		Total
			nein	ja	
DSA Neuauftreten 12.M	nein	Count	122	65	187
		% within DSA neu 12.M	65,2%	34,8%	100,0%
	ja	Count	5	1	6
		% within DSA neu 12.M	83,3%	16,7%	100,0%
Total	Count		127	66	193
	% within DSA neu 12.M		65,8%	34,2%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,846 ^a	1	,358	,666	,331
Continuity Correction ^b	,233	1	,629		
Likelihood Ratio	,951	1	,330		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,841	1	,359		
N of Valid Cases	193				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,05.

b. Computed only for a 2x2 table

Zu 4.6.2.2. BK Infekt

BK Infekt 1. Monat

DSA 1.M. * BK 1.M. Crosstabulation

			BK 1.M.		Total
			nein	ja	
DSA 1.M.	Nein	Count	110	12	122
		% within DSA 1.M.	90,2%	9,8%	100,0%
	ja	Count	5	2	7
		% within DSA 1.M.	71,4%	28,6%	100,0%
Total		Count	115	14	129
		% within DSA 1.M.	89,1%	10,9%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,402 ^a	1	,121	,168	,168
Continuity Correction ^b	,856	1	,355		
Likelihood Ratio	1,790	1	,181		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,383	1	,123		
N of Valid Cases	129				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,76.

b. Computed only for a 2x2 table

BK Infekt 3. Monat

DSA neu 3.Monat * BK 3.M. Crosstabulation

			BK 3.M.		Total
			nein	ja	
DSA Neuauftreten 3.Monat	nein	Count	106	22	128
		% within DSA neu 3.Monat	82,8%	17,2%	100,0%
	ja	Count	1	1	2
		% within DSA neu 3.Monat	50,0%	50,0%	100,0%
Total	Count		107	23	130
	% within DSA neu 3.Monat		82,3%	17,7%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,456 ^a	1	,228		
Continuity Correction ^b	,074	1	,785		
Likelihood Ratio	1,103	1	,294		
Fisher's Exact Test				,324	,324
Linear-by-Linear Association	1,445	1	,229		
N of Valid Cases	130				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,35.
b. Computed only for a 2x2 table

BK Infekt 6. Monat

DSA neu 6.M * BK 6.M. Crosstabulation

			BK 6.M.		Total
			nein	ja	
DSA Neuauftreten 6.M	nein	Count	103	16	119
		% within DSA neu 6.M	86,6%	13,4%	100,0%
	ja	Count	11	1	12
		% within DSA neu 6.M	91,7%	8,3%	100,0%
Total	Count		114	17	131
	% within DSA neu 6.M		87,0%	13,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,252 ^a	1	,615		
Continuity Correction ^b	,003	1	,959		
Likelihood Ratio	,281	1	,596		
Fisher's Exact Test				1,000	,519
Linear-by-Linear Association	,250	1	,617		
N of Valid Cases	131				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,56.
b. Computed only for a 2x2 table

BK Infekt 12. Monat

DSA neu 12.M * BK 12. M. Crosstabulation

			BK 12. M.		Total
			nein	ja	
DSA Neuauftreten 12.M	nein	Count	118	8	126
		% within DSA neu 12.M	93,7%	6,3%	100,0%
	ja	Count	3	1	4
		% within DSA neu 12.M	75,0%	25,0%	100,0%
Total	Count		121	9	130
	% within DSA neu 12.M		93.1%	6.9%	100.0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,093 ^a	1	,148		
Continuity Correction ^b	,199	1	,655		
Likelihood Ratio	1,339	1	,247		
Fisher's Exact Test				,252	,252
Linear-by-Linear Association	2,077	1	,150		
N of Valid Cases	130				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,28.

b. Computed only for a 2x2 table

Zu 4.6.2.3. CMV-Infekt

CMV-Infekt 1. Monat

Chi-Square Tests CMV 1. Monat / DSA Neuauftreten 1. Monat					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,214 ^a	1	,271		
Continuity Correction ^b	,312	1	,576		
Likelihood Ratio	,978	1	,323		
Fisher's Exact Test				,257	,257
Linear-by-Linear Association	1,208	1	,272		
N of Valid Cases	213				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,99.

b. Computed only for a 2x2 table

CMV-Infekt 3. Monat

DSA neu 3.Monat * CMV 3.M. Crosstabulation					
			CMV 3.M.		Total
			0	1	
DSA neu 3.Monat	nein	Count	190	15	205
		% within DSA neu 3.Monat	92,7%	7,3%	100,0%
	ja	Count	5	1	6
		% within DSA neu 3.Monat	83,3%	16,7%	100,0%
Total		Count	195	16	211
		% within DSA neu 3.Monat	92,4%	7,6%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,727 ^a	1	,394		
Continuity Correction ^b	,005	1	,944		
Likelihood Ratio	,561	1	,454		
Fisher's Exact Test				,381	,381
Linear-by-Linear Association	,724	1	,395		
N of Valid Cases	211				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,45.

b. Computed only for a 2x2 table

CMV-Infekt 6. Monat

DSA neu 6.M * CMV 6.M. Crosstabulation					
			CMV 6.M.		Total
			nein	ja	
DSA neu 6.M	nein	Count	180	14	194
		% within DSA neu 6.M	92,8%	7,2%	100,0%
	ja	Count	11	1	12
		% within DSA neu 6.M	91,7%	8,3%	100,0%
Total	Count		191	15	206
	% within DSA neu 6.M		92,7%	7,3%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,021 ^a	1	,885	1,000	,607
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,020	1	,887		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,021	1	,885		
N of Valid Cases	206				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,87.

b. Computed only for a 2x2 table

CMV-Infekt 12. Monat

DSA neu 12.M * CMV 1 J. Crosstabulation					
			CMV 1 J.		Total
			nein	ja	
DSA neu 12.M	nein	Count	184	5	189
		% within DSA neu 12.M	97,4%	2,6%	100,0%
	ja	Count	6	0	6
		% within DSA neu 12.M	100,0%	0,0%	100,0%
Total	Count		190	5	195
	% within DSA neu 12.M		97,4%	2,6%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,163 ^a	1	,686	1,000	,854
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,317	1	,574		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	,162	1	,687		
N of Valid Cases	195				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,15.

b. Computed only for a 2x2 table

Zu 4.7. Initiale Immunsuppression

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	4,821 ^a	2	,090
Likelihood-Quotient	4,383	2	,112
Zusammenhang linear-mit-linear	,289	1	,591
Anzahl der gültigen Fälle	193		

a. 1 Zellen (16,7%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 3,08.

Gewidmet

Meinen Eltern Hannelore und Karl für die geduldige
und liebevolle Unterstützung während des Studiums
und in sämtlichen anderen Belangen des Lebens
in ruhigen und stürmischen Zeiten.

Und Günter Bruckmeier, für die geistige und moralische
Unterstützung und ein immer offenes Ohr in allen Lebenslagen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Anthuber für die Möglichkeit der Dissertation an seinem Institut und die Überlassung dieses interessanten und vielschichtigen Themas, sowie für die investierte Zeit und Mühe bei der detaillierten Durchsicht dieser Dissertation.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an Herrn Dr. Florian Sommer für die allzeit fachkundige, vertrauensvolle und freundschaftliche Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Eidesstattliche Versicherung

Gschwendtner, Dominik Johannes

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Klinische Relevanz Donor-spezifischer Antikörper bei Patienten nach Nierentransplantation

Eine prospektive Beobachtungsstudie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Geltendorf, den 14.05.2018

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand